

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N°

296

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LASRY Marcel

né le

26 Décembre 1927, à ORAN (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 1959

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES
DE L'ADMINISTRATION ORALE
DE SUBSTANCES SULFAMIDÉES HYPOGLYCEMIANTES
CHEZ 184 DIABÉTIQUES ADULTES.

PRÉSIDENT : M. le PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

N° _____

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LASRY Marcel

né le

26 Décembre 1927, à ORAN (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 22 Avril 1959

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES EFFETS THÉRAPEUTIQUES
DE L'ADMINISTRATION ORALE
DE SUBSTANCES SULFAMIDÉES HYPOGLYCEMIANTES
CHEZ 184 DIABÉTIQUES ADULTES.



PRÉSIDENT : M. le PROFESSEUR GILBERT DREYFUS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547110_0010

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN.....Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESSEUR.....Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel).....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales.....	{ Beaujon.....SICARD (A.)
	{ Cochin.....QUENU (J.)
	{ Hôtel-Dieu.....MENEGAUX (G.)
	{ Saint-Antoine.....GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière.....MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique } (Enfants Malades) }	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice } (Cochin) }	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	FUNCK-BRENTANO (P.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)	
Cliniques médicales	Broussais	GENNES (L. de)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SOULIE (P.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
St-Antoine	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	N...
	Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)	
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...	
Histologie	VERNE (J.)	
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANINON (P.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	N...	

	MM.
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J.)
Physiologie.....	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel).....	BARGETON (D.)
Physique médicale.....	DOGNON (A.)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J.)
Thérapeutique.....	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie.....	{ CAEROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique.....	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Bactériologie.....	{ NEVOT (A.) pr.s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	{ DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.), m.conf. SCHAPIRA (G.), m.conf.
Biologie médicale.....	BOURLIERE (F.), m.conf.
Carcinologie.....	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie.....	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie.....	TUCKMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie.....	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	{ COUJARD (R.) pr.s.ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie.....	CORNET (A.)
Hygiène.....	{ BOYER (J.), pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses.....	{ EASTIN (R.) DUPONT (V.)

	MM.
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr.s.ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.)
Pathologie chirurgicale	{ GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr.per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.)
Pathologie expérimentale	MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHT (G.)
	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.)
Pathologie médicale	BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.)

	MM.
Pathologie médicale (suite)	BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m.conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MAGREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m.conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.), pr.s.ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme), m.c.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)

	MM.
	HAGUENEAU (J.), pr.s.ch.
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
Clinique médicale	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S.de)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	MERCIER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr.s.ch.
Secrétaire générale de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{lle} HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateurs	M ^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	{ M ^{me} CONTET (J.), M ^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A MON PERE

A MA MERE

A MES SOEURS

A MON ONCLE

le Docteur I. COHEN-SKALLI

A toute ma Famille.

A Monsieur le Professeur GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse

Hommage respectueux.

A MON MAITRE le DOCTEUR E. AZERAD

Médecin des Hôpitaux

à qui je dois ma formation médicale.

Il m'a inspiré le sujet de cette
thèse et m'a guidé dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de ma respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DES HOPITAUX (Externat)

Monsieur le Docteur R. CLEMENT

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur J. MEILLERE

Chirurgien des Hôpitaux

Monsieur le Professeur F. POILLEUX

Chirurgien des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

P. KARTUN

J. LUBETZKI

J. GHATA

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

MEIS ET AMICIS.

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier ici les effets thérapeutiques de l'administration orale de substances sulfamidées hypoglycémiantes, chez les diabétiques adultes, tels qu'il nous a été donné de les observer à l'intérieur d'un service d'hospitalisation parisien, depuis le début de l'année 1956.

Cette étude comportera tout d'abord l'analyse statistique des résultats obtenus, dans l'ensemble du groupe de diabétiques traités, et selon les différentes catégories de malades envisagées.

Dans un deuxième temps, nous ferons une revue des différentes hypothèses envisagées, concernant le mode d'action des produits, et nous essaierons enfin de tirer, à partir de l'étude clinique de nos malades, des conclusions en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses.

CHOIX DES SUJETS

Nous n'avons retenu pour cette étude, que 184 malades.

En réalité, nous avons traité un nombre bien plus élevé de diabétiques, mais nous avons exclu de notre travail tous ceux dont l'étude ne nous a pas paru suffisamment suivie pour autoriser des conclusions.

Nous avons également éliminé tous ceux dont le diabète a pu être équilibré par un simple régime de restriction hydrocarbonée, à la condition que le régime administré respecte les besoins énergétiques de chaque malade, tels qu'il nous était possible de les apprécier en fonction du contexte clinique.

Donc, excepté les malades chez qui l'équilibration par le régime seul nous a paru être un traitement rationnel du diabète, nous avons essayé de traiter par les sulfamides tous les autres diabétiques, et cela, quels que soient :

- l'âge du malade,
- la durée d'évolution du diabète,
- la durée et l'importance des cures d'insuline nécessaires au contrôle du diabète, avant l'essai thérapeutique,
- les antécédents pathologiques présentés.

SUBSTANCES EMPLOYÉES

Six dérivés hypoglycémiants ont été employés. Ce sont :

- 1 - Le para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-thio-diazol, ou 2254 RP.
- 2 - Le para-amino-benzène-sulfamido-butyl-thio-diazol, ou 2261 RP.
- 3 - Le para-amino-benzène-sulfamido-tertio-butyl-thio-diazol, ou 2259 RP, actuellement spécialisé sous le nom de glipasol.
- 4 - Tout récemment, nous avons pu utiliser le N-méthyl-amino-benzol-sulfonyl-N-cyclo-hexyl-carbamide, ou 1.600 S, non encore spécialisé, actif expérimentalement à des doses environ dix fois plus faibles que les produits précédents, et présenté en comprimés à 0,050 g., spécialisé en France sous le nom d'Isodiane.
- 5 - Le N-sulfanylyl-N-N-butyl-carbamide ou carbutamide, ou BZ 55, spécialisé en France sous le nom de glucidorol.
- 6 - Le N-sulfonyl-P-méthyl-benzène, ou tolbutamide, ou D 860, spécialisé en France sous le nom de dolipol.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Tous les malades traités ont été hospitalisés, au moment de l'essai thérapeutique.

Ils étaient soumis à un régime dont le pouvoir calorique était connu, et dont la ration hydrocarbonée était mesurée de façon aussi précise que possible.

Les doses employées, au début des essais, étaient assez fortes. La conduite du traitement n'avait pas encore été déterminée de façon précise, et nous avons alors employé des doses pouvant aller jusqu'à 5 et 7 g. de 2254 RP, en cures discontinues.

Nous avons assez rapidement fait les deux constatations suivantes :

- au-dessus d'un certain taux l'effet thérapeutique n'était pas meilleur ; les doses n'avaient donc pas besoin d'être aussi élevées ;
- dès que la cure était interrompue, le diabète se déséquilibrait assez vite.

C'est ainsi que nous étions bientôt amenés à adopter le schéma thérapeutique suivant :

L'administration devait se faire de façon continue.

a) Chez les malades qui ne recevaient pas d'insuline on employait une dose d'attaque d'environ 3 g., et, lorsque le contrôle du diabète était réalisé, les doses d'entretien étaient alors diminuées jusqu'à obtenir la dose minima nécessaire au maintien de l'équilibre. Cette dose a rarement pu être réduite au-dessous de 1 g. à 1,50 g. par jour.

b) Chez les malades qui recevaient de l'insuline, au moment de l'essai thérapeutique, nous n'avons jamais supprimé brutalement l'insuline ; et si nous avons quelquefois réduit la dose d'insuline au départ, c'était en nous assurant que cela n'entraînait pas de cétose. Nous n'avons en effet jamais entrepris un traitement sulfamidé avant d'avoir réduit la cétose par l'insuline.

En plus de la quantité d'insuline nécessaire à la suppression de la cétose ou au contrôle du diabète, nous avons donné pour débiter, une dose de 2 à 3 g. de sulfamide, et, lorsque l'équilibre était réalisé, on essayait de réduire progressivement l'insuline (environ 4 à 6 unités par jour), sans détruire l'équilibre.

Quelquefois il se produisait de légers malaises hypoglycémiques, ce qui nous engageait à réduire un peu plus rapidement l'insuline.

Lorsque l'insuline avait pu être supprimée ou réduite de façon sensible, jusqu'à un minimum indispensable, on réduisait alors de façon progressive la dose de sulfamide, exactement comme lorsqu'il s'agissait d'un malade non traité par l'insuline.

Il est bien sûr évident que, dans le schéma que nous venons d'exposer, les doses énoncées s'appliquent aux composés tels que le glipasol, le glucidoral ou le dolipol, mais que, en ce qui concerne le 1.600 S., actif à des doses dix fois plus faibles, les doses étaient réduites en conséquence, la seule similitude entre le 1.600 S. et les autres composés, quant à la posologie, étant le nombre des comprimés administrés : un comprimé à 0,50 g. des uns correspondant à un comprimé à 0,050 g. de l'autre.

APPRECIATION DES RESULTATS

Deux catégories de malades doivent être alors distinguées :

1^o) Les diabétiques qui, au moment de l'essai thérapeutique ne recevaient pas d'insuline.

2^o) Les diabétiques qui, à ce moment-là, étaient traités par l'insuline.

Dans le premier groupe, nous avons considéré que la tentative thérapeutique avait échoué, lorsque la glycosurie n'avait pu être supprimée, même si la quantité de sucre éliminée dans les 24 heures avait diminuée.

Nous n'avons ainsi admis comme succès, que les cas où le malade avait été rendu aglycosurique, en tolérant toutefois la présence de sucre dans les urines, lorsqu'elle n'était pas quotidienne, et qu'elle n'excédait pas 10 g. par jour, environ.

Afin d'éliminer la possibilité d'une réduction de la glycosurie par une élévation du seuil rénal d'élimination du glucose, des contrôles glycémiques ont été faits aux différentes heures de la journée, lorsque l'équilibration semblait avoir été obtenue.

Une telle élévation du seuil rénal n'a jamais été rencontrée, et nous avons pu vérifier ainsi que le contrôle du diabète pouvait se juger sur l'absence de glycosurie aux différents moments du nyctémère, sans que l'on ait besoin de faire des contrôles glycémiques fréquents et systématiques.

Dans le second groupe, nous avons considéré qu'il y avait échec, chaque fois que la quantité d'insuline nécessaire à l'équilibration, avant l'emploi du dérivé sulfamidé, n'avait pu être réduite de façon notable.

Nous avons ainsi admis comme succès :

- les cas où l'insuline avait pu être supprimée sans que l'équilibre du diabète en soit troublé,
- les cas où la réduction des doses d'insuline avait pu s'opérer de façon sensible.

L'association thérapeutique insuline-sulfamide est évidemment d'un intérêt pratique assez faible, mais dans certains cas, l'emploi du sulfamide a incontestablement aidé à l'équilibration par l'insuline, si bien que l'intérêt thérapeutique du produit ne peut être nié.

Chez d'autres malades, l'insuline a pu être réduite à des taux tellement bas (et quelquefois une injection d'insuline tous les deux jours seulement était indispensable au maintien du contrôle du diabète), que ce fait nous a paru intéressant quant au mode d'action des produits.

Enfin, on peut considérer également comme échec, toute réaction d'intolérance au produit, rendant obligatoire l'interruption de la thérapeutique.

RESULTS

Chez les 184 malades, nous dénombrons 110 succès, soit une proportion d'environ 60 %, et 74 échecs.

Abstraction faite des échecs par intolérance (il y en eût 18), le nombre d'échecs, que l'on pourrait appeler "échecs vrais", est de 56, soit une proportion d'environ 30 %.

1°) INTOLERANCES

AZERAD (6) en 1957, au congrès de Tours, faisait l'étude des accidents de la sulfamidothérapie du diabète.

Il distinguait les accidents dûs à une utilisation inadéquate des médicaments, tels les accidents acidotiques et hypoglycémiques, des accidents d'intolérance proprement dits.

Nous avons, dans cette statistique, dénombré 18 échecs par intolérance, ce qui représente, par rapport au nombre de malades traités, une proportion de 10 % environ.

Ces intolérances ont été, pour la plupart, bénignes :

Trois malades ont été atteints de troubles gastro-intestinaux banaux et sans gravité, à type de diarrhée ou de sensation de brûlures gastriques, quelquefois de nausées et de vomissements. Ces troubles ont cependant été assez marqués pour entraîner l'arrêt de la thérapeutique.

Nous avons observé, chez un certain nombre de malades traités, des troubles de ce genre, d'intensité variable mais modérée, qui ont cédé après l'observation de mesures hygiéno-diététiques banales, telles que l'ingestion d'alcalins, la prise des comprimés par doses plus fractionnées et au milieu des repas, ou encore par la réduction des doses quotidiennes.

Quatre malades ont fait, pendant l'administration du sulfamide, une poussée fébrile isolée, qu'aucune infection n'expliquait. Cette poussée fébrile se situait aux environs du 9^e jour du traitement. Elle cédait après l'arrêt

de la thérapeutique, pour reprendre dès qu'un nouvel essai thérapeutique était entrepris. L'une des malades a fait une poussée fébrile le jour de la reprise du traitement, alors qu'une première cure sulfamidée avait été très bien supportée.

Ces fièvres peuvent s'expliquer par une réaction allergique ou de sensibilisation au produit. Chez une malade la formule sanguine montrait une discrète leucopénie avec éosinophilie.

Trois autres malades ont fait une réaction fébrile du même type, mais accompagnée d'une éruption généralisée. Cette éruption a revêtu le type érythémateux simple, érythémato-papuleux et érythémato-vésiculeux.

L'éruption érythémato-vésiculeuse, de type pemphigoïde, a été précédée de fièvre et vomissements. La formule sanguine montrait une leucopénie à 4.000 éléments. Très intense pendant huit jours, l'éruption a ensuite diminué lentement, suivie d'une desquamation.

Les deux autres malades de ce groupe, ont fait une éruption moins intense et de durée plus courte.

Une autre malade a fait, au 10^e jour du traitement, une réaction allergique à type d'oedème de Quincke.

Enfin, sept autres malades ont fait des réactions d'intolérance plus sérieuses.

L'un d'eux, après interruption du traitement, a fait, huit jours après la reprise de la thérapeutique, un purpura fébrile accompagné d'épistaxis. La numération montrait une anémie et une hypoplaquettose. La guérison est intervenue rapidement après l'arrêt de la sulfamidothérapie.

Les six autres, enfin, ont fait un ictère. Ils n'étaient atteints d'aucun antécédent hépatique cliniquement décelable. Il faut remarquer que ces incidents se sont déclarés, pour cinq d'entre eux, dans les premiers temps des essais thérapeutiques, alors que les doses de sulfamide employées étaient fortes, toujours supérieures à 3 g., et souvent de 5 à 7 g. (soit 8 à 14 comprimés). Pour la sixième malade, l'ictère s'est déclaré vers le 15^e jour d'un traitement par le 1600 S, alors que les doses de 0,300 g., soit 6 comprimés,

avaient été atteintes. L'étude histologique d'un fragment de foie, prélevé par simple ponction, a permis de rattacher cet ictère à une atteinte hépatique d'origine toxique.

Si ces réactions d'intolérance ont été d'intensité variable, il faut reconnaître que, bien que témoignant pour certains malades d'une atteinte sérieuse de certains organes, aucune n'a eu d'évolution fâcheuse ; la guérison a toujours été totale. Nous devons même signaler l'observation suivante : chez une malade, éthylique, atteinte de cirrhose, confirmée par ponction-biopsie du foie, le traitement par le 2261 RP avait permis l'équilibration du diabète, lorsque se produisirent des vomissements, rapidement suivis d'un subictère. La thérapeutique avait alors été interrompue et l'ictère avait régressé puis disparu. Ultérieurement le diabète traité par le simple régime, se déséquilibrait, et devant l'insistance de la malade, on décida (huit mois après l'ictère), d'essayer une nouvelle fois le traitement. Celui-ci, entrepris à faible dose (1,50 g. de BZ 55), permit d'équilibrer le diabète. Aucune réaction d'intolérance ne se produisit, et actuellement la malade est traitée et équilibrée depuis plus de deux ans.

2°) SUCCES

Après avoir fait l'étude de ces intolérances, nous nous proposons d'étudier la répartition des succès en fonction de certains paramètres qui nous ont semblé le mieux définir certaines catégories de diabète.

Dans un premier temps, nous chercherons à savoir si la répartition des succès est différente chez les hommes et chez les femmes.

Puis nous étudierons les effets de l'âge des malades au moment du traitement, et à la découverte du diabète.

Ensuite, nous étudierons les effets de la durée d'évolution du diabète.

Nous étudierons enfin les effets des cures d'insuline, de l'obésité, du régime alimentaire.

ETUDE DES RESULTATS EN FONCTION DU SEXE

Dans le groupe des 184 malades traités il y a 93 hommes et 91 femmes.

Dans le groupe des hommes nous dénombrons 51 succès, soit une proportion de 55 %. Dans le groupe des femmes la proportion est plus importante, puisqu'il y a 59 succès, soit 65 %.

Il y a là une différence sensible d'un groupe à l'autre, mais en réalité, il y a tellement d'autres facteurs qui peuvent intervenir, que cette différence ne nous semble pas significative.

En effet, l'âge, nous allons le voir, est un facteur capital dans la répartition des succès, et, si l'on calcule l'âge moyen des malades, hommes et femmes, au moment du traitement, on s'aperçoit que le groupe des hommes comprend davantage de malades jeunes que celui des femmes, puisqu'il est de 51 ans chez les hommes et de 52 ans chez les femmes. Quant à l'âge moyen au moment de la découverte du diabète, il est de 45 ans chez les hommes et de 53 ans chez les femmes.

ETUDE DES RESULTATS EN FONCTION DE L'AGE

1°) Age au moment du traitement.

L'étude de la répartition des succès chez les malades d'un même âge nous a montré clairement que la densité des succès était faible au-dessous de 40 ans, alors qu'elle était beaucoup plus importante après 40 ans.

L'âge de 40 ans nous a donc paru déterminant dans la répartition des succès. Afin de savoir si cette répartition changeait brutalement à 40 ans ou s'il y avait une certaine progression, nous l'avons étudiée dans quatre catégories de malades. Les résultats sont exposés dans la figure N° 1, qui montre que, avant 40 ans, nous avons environ 19 % de succès, alors qu'après 40 ans il y en a environ 65 %. De plus cette transition est brutale.

Mais l'étude ainsi faite ne nous paraît pas traduire assez fidèlement la réalité des faits. En effet, la durée du diabète n'est pas la même pour tous nos malades, et il nous paraît plus intéressant d'étudier la répartition des succès selon,

2°) L'âge des malades au moment de la découverte du diabète.

Là aussi, l'étude de la répartition des succès chez les malades d'un même âge nous a montré que l'âge de 40 ans était déterminant, mais il semble que les choses se passent de façon plus progressive, encore que la transition se fasse là aussi assez brutalement.

Les résultats sont exposés dans la figure N° 2 qui montre bien que, avant 30 ans nous avons 26 % de succès, de 30 à 40 ans 31,5 % de succès, de 40 à 50 ans 65 %, et au-delà de 50 ans, 70,5 %.



Figure N° 1 :

Succès (en pourcentage) en fonction de l'âge des malades au moment du traitement.

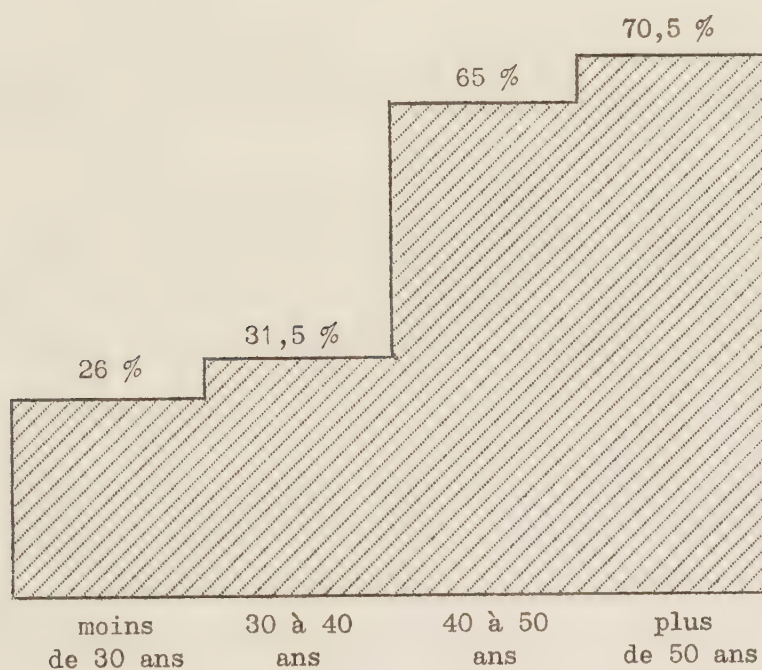


Figure N° 2 :

Succès (en pourcentage) en fonction de l'âge des malades au moment de la découverte du diabète.

ETUDE DES RESULTATS EN FONCTION DE LA DUREE

D'EVOLUTION DU DIABETE

Nous avons étudié la répartition des succès dans quatre groupes de malades (figure N° 3).

Le premier groupe comprend 48 malades chez qui le diabète, récemment découvert, évolue depuis moins de un an. Il y a chez eux 28 succès, soit 58 %.

Le deuxième groupe comprend 56 malades, dont le diabète évolue depuis 1 à 5 ans. Il y a dans ce groupe 29 succès, soit 52 %.

Le troisième groupe comprend 34 malades, dont le diabète évolue depuis 6 à 10 ans. Il y a 23 succès, soit 68 %.

Le quatrième groupe enfin, comprend 46 malades qui sont diabétiques depuis au moins 11 ans. Il y a 30 succès, soit 65 %.

Ces chiffres semblent nous montrer que la durée d'évolution du diabète n'intervient pas dans les chances de réussite d'un traitement sulfamidé.

Cependant, les diabétiques d'un même groupe, s'ils ont en commun une ancienneté du diabète à peu près semblable, diffèrent par bien d'autres points, et il est possible qu'un fractionnement plus poussé de ces groupes de malades permettrait d'attribuer à la durée d'évolution du diabète une certaine influence dans la réussite du traitement.

Pour cela, nous avons exposé dans les graphiques N°^{OS} 1 et 2, l'étude de la répartition des succès selon la durée d'évolution du diabète d'une part, et d'autre part selon l'âge des malades au moment du traitement (graphique N° 1), l'âge des malades au moment de la découverte du diabète (graphique N°2).

Il semble, d'après l'étude de ces graphiques que :

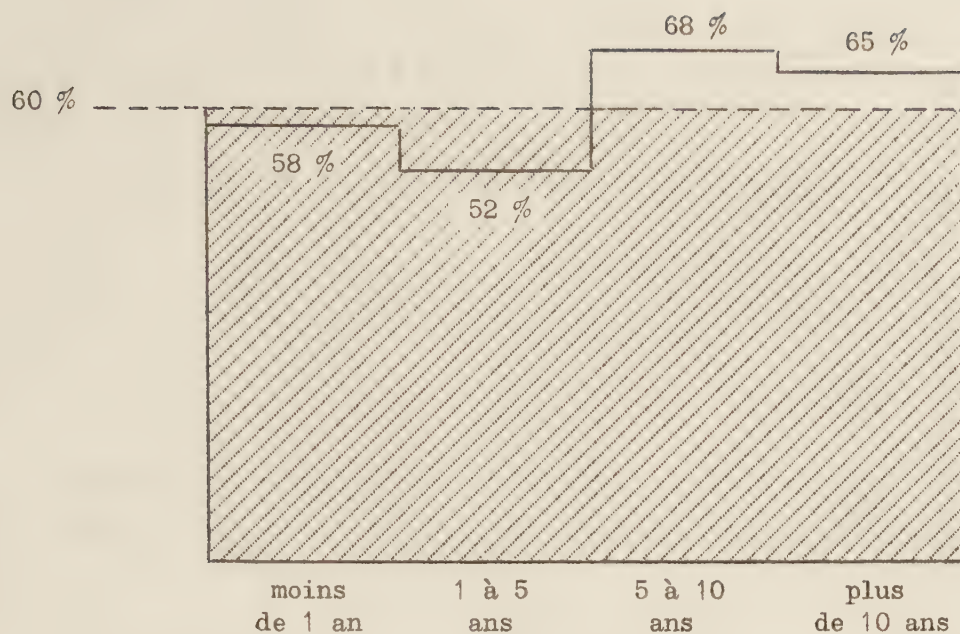


Figure N° 3 :

Succès (en pourcentage) en fonction de la durée d'évolution du diabète.
En hachures la proportion des succès dans l'ensemble de la statistique.

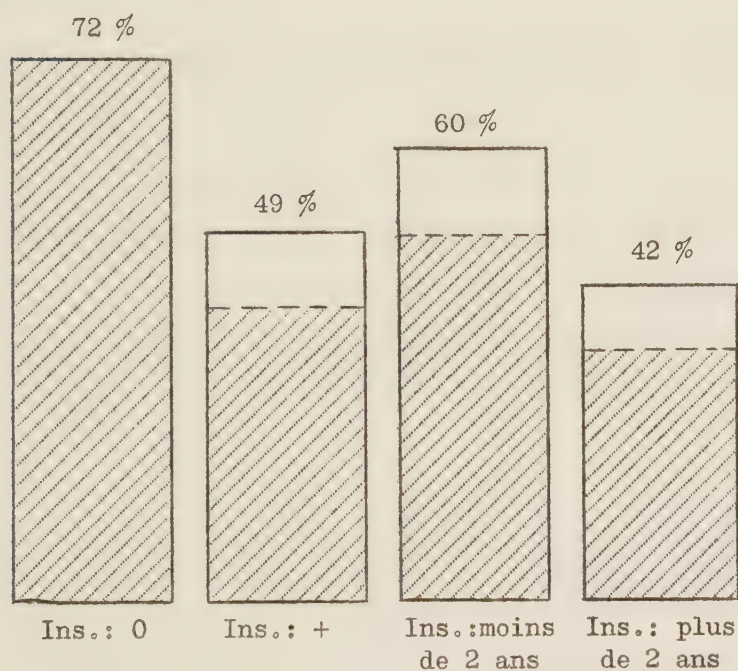


Figure N° 4 :

Succès (en pourcentage) chez les malades jamais traités et chez ceux déjà traités par l'insuline.
En hachures, ceux des malades équilibrés avec les sulfamides, sans insuline.

1°) Lorsque les malades ont moins de 50 ans au moment du traitement, les succès sont en plus grand nombre lorsque l'ancienneté du diabète est moins grande.

Après 50 ans, la durée d'évolution du diabète n'intervient plus.

2°) Lorsque le diabète est apparu avant l'âge de 40 ans, les succès sont d'autant plus nombreux que le diabète est plus récent.

Après l'âge de 40 ans, la durée d'évolution du diabète n'intervient plus.

Cependant, le graphique N° 2 montre que, chez 15 malades, dont le diabète apparu avant 40 ans évolue depuis plus de 10 ans, il y a 7 succès, soit 46 %.

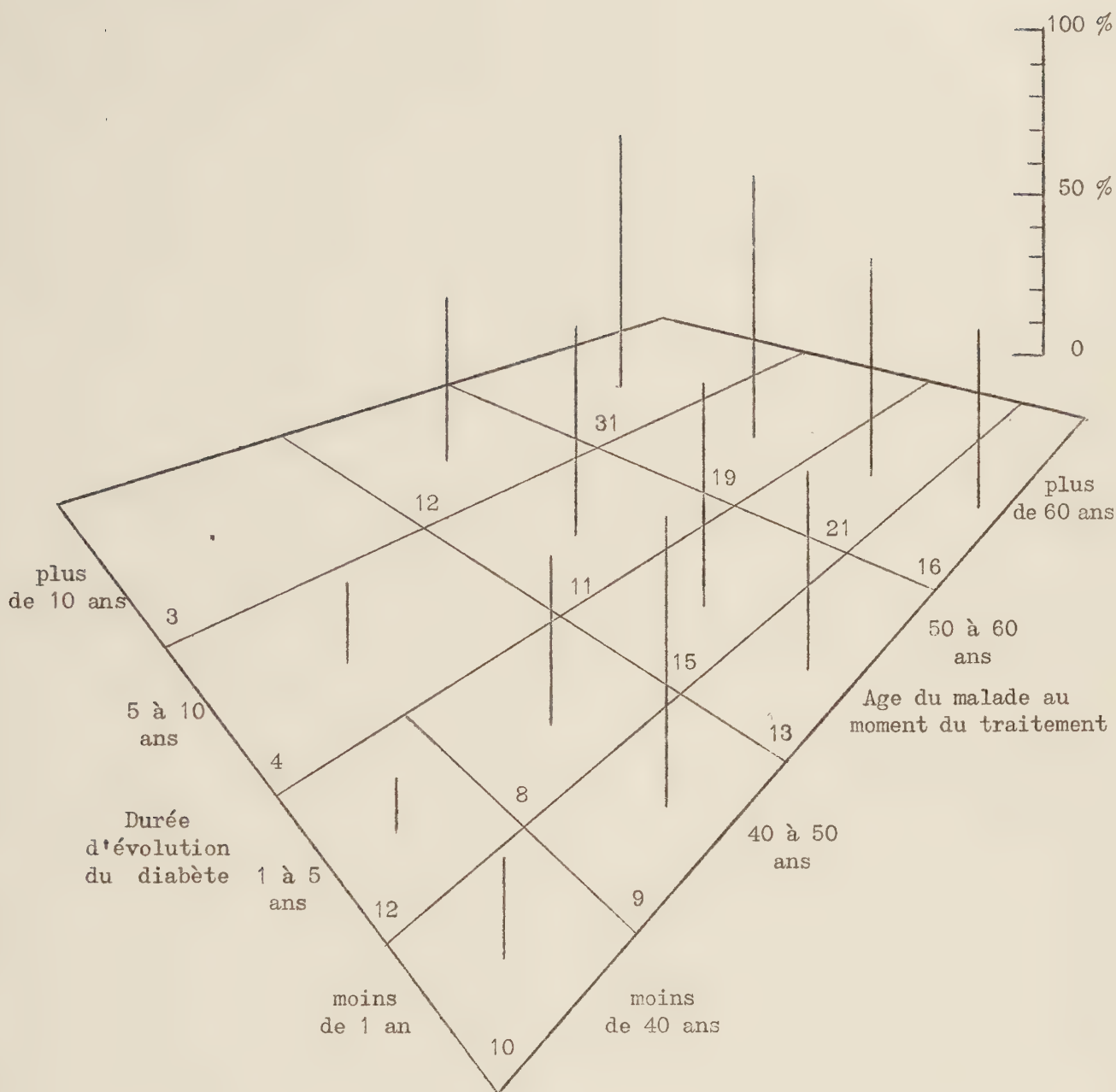
Ce fait paraît s'expliquer de la façon suivante :

- 6 sur 7 de ces malades sont, ou ont été des obèses importants. Pour la 7^e, une débile mentale, il n'a pas été possible d'avoir de précision sur l'état de l'obésité antérieure ;

- sauf un malade, diabétique depuis l'âge de 29 ans, tous ont vu leur diabète apparaître entre 33 et 39 ans.

Il s'agit là, certainement, d'un diabète différent de celui rencontré habituellement avant 40 ans. L'obésité importante que présentent ou ont présenté ces malades, leur âge au moment du développement du diabète, font que leur diabète est voisin, par ses caractères, de celui rencontré chez des sujets plus âgés. Il est simplement apparu plus tôt qu'il n'est habituel de le constater.

Nous voyons donc que, si la durée d'évolution du diabète n'intervient pas dans la répartition des succès, lorsque le diabète est apparu chez des sujets de l'âge mur, chez le jeune, l'ancienneté du diabète revêt une importance bien plus grande. Les quelques cas de succès enregistrés chez les diabétiques jeunes l'ont été lorsque le diabète n'évoluait pas depuis plus de 5 ans.

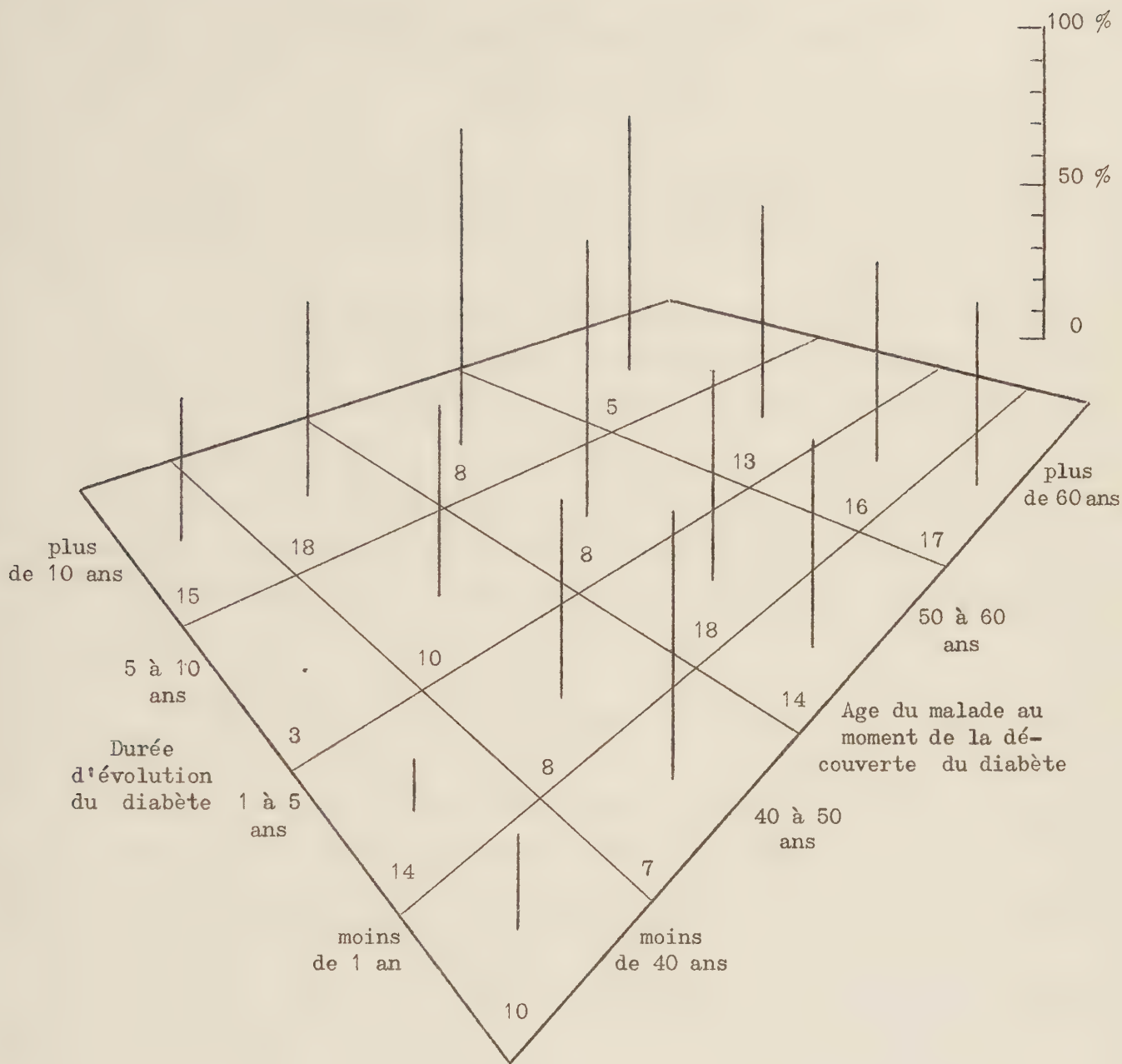


Graphique N° 1 :

Succès (en pourcentage) en fonction de l'âge du malade au moment du traitement et de la durée d'évolution du diabète.

La hauteur des colonnes mesure les succès.

Le nombre placé dans chaque case indique le nombre total de malades dans la catégorie considérée.



Graphique N° 2 :

Succès (en pourcentage) en fonction de l'âge d'apparition et de la durée d'évolution du diabète.

La hauteur des colonnes mesure les succès.

Le nombre placé dans chaque case indique le nombre total de malades dans la catégorie considérée.

INFLUENCE DE L'EXISTENCE ET DE LA DUREE
DES CURES D'INSULINE

86 des 184 malades n'avaient jamais reçu d'insuline avant la tentative thérapeutique par les sulfamides hypoglycémiants.

98 étaient traités, ou avaient été traités par l'insuline, soit parce qu'ils avaient fait un ou plusieurs épisodes de cétose ou d'acido-cétose, soit parce qu'il avait été impossible de les équilibrer par le régime seul.

Chez les 86 malades qui n'avaient jamais reçu d'insuline, nous dénombrons 62 succès, soit 72 %. Et si l'on considère que sur les 24 échecs dans cette catégorie, 7 sont sûs à une réaction d'intolérance, il ne reste plus que 17 malades, soit 20 %, chez qui les sulfamides se sont révélés inefficaces.

Les 98 malades traités antérieurement par l'insuline se répartissent ainsi :

- 33 étaient traités depuis moins de 2 ans. Il y a chez eux 20 succès, soit 60 %, dont 16 avec suppression de l'insuline.

- 64 étaient traités depuis plus de 2 ans. Il y a 27 succès, soit 42 %, dont 21 avec suppression de l'insuline.

- 1 malade recevait de l'insuline depuis une durée inconnue ; il a pu être équilibré sans insuline.

Il faut donc noter que, chez les 98 malades traités à l'insuline, il y a 48 succès, soit une proportion de 49 % seulement, dont 38, soit 39 %, avec suppression de l'insuline.

D'autre part, cette proportion des succès est d'autant plus forte que la durée de la cure d'insuline a été plus courte.

La figure N° 4 permet de comparer l'importance des succès, selon que le malade avait ou non reçu de l'insuline.

Dix malades sur les 97 traités à l'insuline sont traités par une association insuline-sulfamide, et nous parlons cependant de succès thérapeutique des sulfamides. Nous voulons dire par là que ces malades ont manifestement tiré bénéfice du traitement sulfamidé, sans pour cela qu'il ait été possible, chez eux, de supprimer l'insuline définitivement. En effet, l'équilibre a été plus stable, et chez certains malades la cure sulfamidée a permis de supprimer quelques accidents hypoglycémiques mineurs, comme il est habituel d'en rencontrer avec les traitements insuliniques. De plus, la quantité d'insuline a pu être réduite de façon notable ; chez deux malades même, le rythme des injections a pu être espacé, une injection tous les deux jours seulement étant nécessaire.

INFLUENCE DE L'OBÉSITÉ

Nous avons appliqué, pour déterminer le poids idéal d'un sujet, la formule suivante :

$$P = T - 100 - \frac{T - 150}{4}$$

où P représente le poids idéal en Kgs, et T la taille du sujet en cms.

Tout excès ou défaut de poids, par rapport au poids idéal a été chiffré en pourcentage.

A été déclaré obèse, tout sujet dont le poids, au moment du traitement excédait de 10 % le poids idéal.

A été déclaré ancien obèse, tout sujet dont le poids maximum, à une période quelconque de sa vie d'adulte, dépassait de 15 % le poids idéal.

Nous avons pu ainsi former deux catégories de malades :

- la première, comprend les non obèses et les maigres,
- la seconde, qui comprend les obèses, a été scindée en deux, selon que :

l'obésité était ancienne et avait été réduite. Le malade pesait alors, au moment du traitement, un poids qui n'excédait pas de plus de 10 % son poids idéal, ou même était inférieur à ce dernier.

l'obésité avait été conservée ; le malade pesait encore un poids supérieur de plus de 10 % à son poids idéal.

Ainsi, dans la première catégorie, nous avons 51 malades, avec seulement 21 succès, soit 41 % de succès environ.

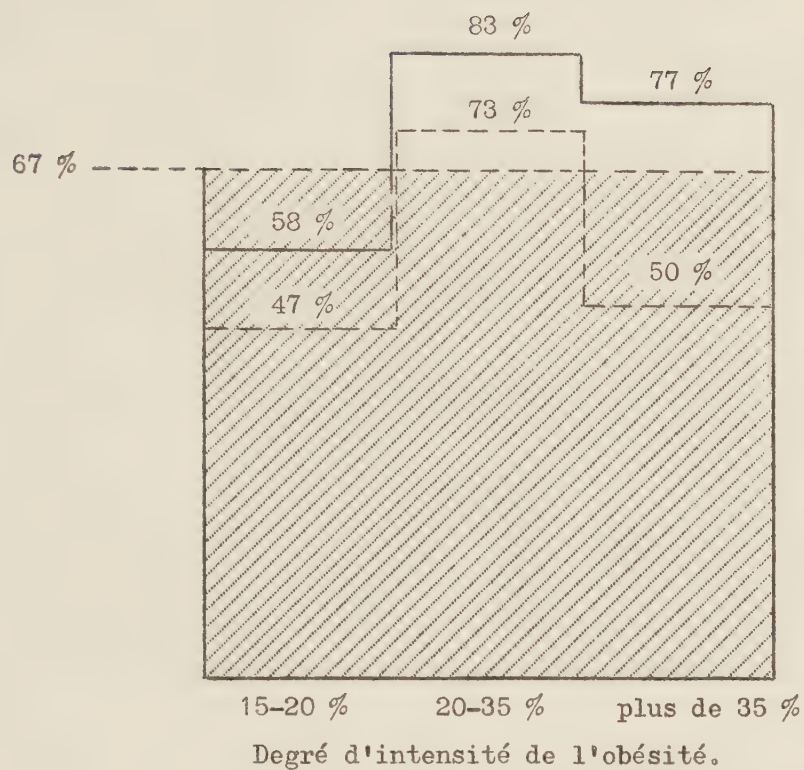


Figure N° 5 :

Succès (en pourcentage) en fonction de l'obésité maxima, en trait plein chez les malades demeurés obèses, en pointillé chez les anciens obèses.

En hachures, la proportion des succès dans l'ensemble du groupe des obèses.

Dans la seconde catégorie, qui comprend l'ensemble des obèses, nous avons 133 malades, avec 89 succès, soit 67 %.

La différence d'une catégorie à l'autre est importante, les succès sont bien plus nombreux chez les obèses. Mais l'influence de l'obésité nous paraît plus intéressante à considérer, selon que le malade, au moment du traitement, était encore obèse, ou avait maigri, jusqu'à atteindre un poids se rapprochant sensiblement du poids idéal ; certains même ayant un manque de poids important.

C'est ainsi que nous observons, chez 54 malades qui ont perdu leur obésité, 29 succès, soit une proportion de 54 %.

Par contre, chez les 79 malades demeurés obèses, il y a 60 succès, soit 76 %.

La courbe de la figure N° 5 représente l'évolution du pourcentage des succès en fonction du degré de l'obésité maxima du malade, en pointillé chez les anciens obèses, en trait plein chez les malades qui ont conservé un degré d'obésité supérieur à 10 % au moment du traitement.

La courbe en pointillé se place toujours en-dessous de la courbe en trait plein, et évolue parallèlement à elle. Lorsque l'obésité est faible (15 à 20 %) l'écart entre les deux courbes est moins prononcé que lorsque l'obésité atteint des valeurs plus importantes.

Si l'on admet que l'obésité est responsable du diabète, il est curieux de constater que c'est chez les diabétiques qui ont perdu du poids, chez qui le besoin d'insuline devrait avoir été réduit, que nous enregistrons le plus grand nombre d'échecs. Il s'agit là d'un phénomène en apparence paradoxal, que nous pensons pouvoir expliquer plus loin.

INFLUENCE DU REGIME ALIMENTAIRE

Le régime alimentaire suivi par les malades n'a pas été le même pour tous. L'apport calorique et la quantité d'hydrates de carbone ont été rationnellement mesurés, en rapport avec les conditions de nutrition générale de chaque malade. C'est ainsi que :

- les obèses ont été soumis à un régime hypocalorique (1000 à 1200 Cal.), contenant environ 100 à 120 g. d'hydrates de carbone par jour.

- les sujets de poids sensiblement normal ont été soumis à un régime normocalorique, dans lequel la quantité d'hydrates de carbone était réduite, elle était d'environ 150 à 200 g. par jour.

- les sujets maigres, ou ceux dont les besoins caloriques étaient augmentés, du fait d'une infection intercurrente, et particulièrement ceux dont le diabète était compliqué d'une tuberculose pulmonaire, ont été soumis à un régime riche en calories, dans la constitution duquel entraient 250 g. environ, et parfois davantage, d'hydrates de carbone par jour.

Partant de ces données, on peut grouper les 184 diabétiques étudiés ici en 4 catégories, selon la quantité d'hydrates de carbone ingérés :

- ceux du groupe I reçoivent environ 100 à 120 g. d'hydrates de carbone par jour,

- ceux du groupe II 120 à 200 g.,

- ceux du groupe III 200 à 300 g.,

- ceux du groupe IV 300 g. et plus d'hydrates de carbone.

Nous avons pour chaque groupe les résultats suivants :

Groupe	Nbre de malades	Nbre de succès	% de succès
I	44	34	77
II	78	52	67
III	39	15	38,5
IV	23	9	30

Nous voyons bien ainsi la décroissance de la proportion des succès, selon que le régime est plus riche en hydrates de carbone.

Il est bien évident que cette classification est artificielle, et que la différence entre la proportion des succès entre les malades du groupe I et ceux du groupe IV n'est certainement pas due qu'à une différence de régime : le type de diabète de ces malades est différent. Cependant, entre les malades des deux premiers groupes, le diabète est du même type. Il s'agit pour presque tous de diabétiques obèses dont la maladie a commencé après 40 ans. Ils ne diffèrent que par la quantité d'hydrates de carbone ingérés, et la différence entre la proportion des succès est sensible.

Et il est frappant de constater que quelquefois, chez un même malade, l'équilibration n'a pu être obtenue qu'au prix de la réduction de la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Ainsi, nous pouvons retenir les deux observations suivantes :

Observation N° 1 : Mme GAR... Jeanne, âgée de 72 ans est diabétique depuis un an, n'a jamais eu d'insuline et n'a jamais été obèse. Son diabète est compliqué d'une rétinite au stade II.

- du 3 au 7 Mai 1958 elle est alimentée au moyen d'un régime comportant 200 g. d'hydrates de carbone. Elle élimine alors en moyenne 40 g. de sucre par jour.

- du 23 au 31 Mai, sans modifier le régime, on ajoute 2,50 g. de glipasol par jour. L'élimination moyenne de sucre est de 12 g. par jour.

- le 31 Mai, on diminue la ration d'hydrates de carbone à 120 g. par jour. Le diabète s'équilibre, la courbe des glycémies au cours des 24 heures est parfaite.

Observation N° 2 : M. GOS... Louis, est âgé de 54 ans. Il n'a jamais été obèse. Son diabète, de découverte récente, n'a jamais été traité, et ne s'accompagne d'aucune complication dégénérative.

- Avec un régime comprenant 160 g. d'hydrates de carbone par jour, les glycosuries sont d'environ 70 g. par jour.

- Avec le même régime et 3 g. de glipasol par jour, les glycosuries diminuent de 36 g. par jour environ.

- L'équilibre n'est obtenu que lorsque la ration quotidienne d'hydrates de carbone est réduite à 100 g., et l'on peut alors l'augmenter et la porter à 200 g. sans troubler l'équilibre.

On peut se demander, pour la première observation, si le régime n'aurait pas suffi, à lui seul, à permettre le contrôle du diabète, mais il est certain que dans l'observation N° 2, l'équilibre n'a été obtenu que parce que la ration hydrocarbonée a été diminuée, et qu'alors il a été suffisamment stable pour résister à une augmentation secondaire de cette ration.

Il est possible que le traitement sulfamidé ait échoué, chez certains diabétiques, parce que le désir de respecter chez eux les besoins caloriques et nutritifs essentiels, c'est-à-dire le souci de les nourrir au moyen d'une ration alimentaire suffisante pour ne pas entraîner de dénutrition, n'a pas permis d'employer un régime suffisamment restrictif en hydrates de carbone.

Il aurait été intéressant, chez certains, d'essayer d'équilibrer le diabète en s'aidant d'un régime suffisamment pauvre en hydrates de carbone, et d'augmenter ensuite la ration hydrocarbonée sans troubler l'équilibre obtenu. Mais cela ne peut se faire sans une augmentation souvent longue de la durée d'hospitalisation, et elle est rarement possible.

Il est arrivé qu'après avoir été équilibrés par un régime approprié et des sulfamides, certains malades, après leur sortie de l'hôpital, aient négligé de poursuivre la stricte observation de ce régime. Ils ont vu alors la glycosurie réapparaître, et persister malgré l'augmentation des doses de sulfamide.

Il semble bien que l'équilibre soit obtenu pour un apport donné d'hydrates de carbone. Si cet apport peut ensuite être augmenté, c'est toujours dans des limites assez faibles. Le succès de la cure sulfamidée ne libère pas le malade de sa servitude au régime.

Si nous reprenons maintenant l'étude des résultats chez les obèses, nous constatons, chez les obèses qui avaient maigri, que :

1°) Lorsque le traitement avait échoué, les malades étaient alimentés pour la plupart, au moyen d'un régime comprenant au moins 200 g. d'hydrates de carbone. Aucun d'eux n'ingérait moins de 160 g. d'hydrates de carbone par jour.

2°) Lorsque le traitement avait réussi, un petit nombre d'entre eux seulement avait une ration dépassant 200 g. d'hydrates de carbone. La plupart était alimentée par un régime à 160 et même 100 g. d'hydrates de carbone.

Il semble bien que, dans cette catégorie de malades, la grosse proportion d'échecs soit due à la richesse relative du régime en hydrates de carbone.

RESULTATS ELOIGNÉS

Nous avons fait jusqu'à présent, l'analyse des résultats immédiats du traitement sulfamidé du diabète. Il convient maintenant de savoir ce qu'il est advenu des diabétiques que nous avons traités.

Il y a actuellement 3 ans que nous avons commencé à traiter ces diabétiques par les sulfamides. Deux points peuvent être intéressants à considérer :

1°) Ce traitement est-il bien supporté ?

2°) L'évolution du diabète des sujets traités a-t-elle été modifiée ?

Ce traitement a été très bien supporté. En dehors des cas d'intolérance que nous avons exposés au début de cette étude, qui dans l'ensemble ont été bénins, et ont parfaitement bien régressé après l'arrêt de la thérapeutique, il faut constater qu'aucun accident fâcheux ne s'est produit du fait de cette chimiothérapie au long cours.

Quant à l'étude de l'évolution du diabète, elle doit comporter :

- celle du diabète lui-même,
- celle de ses complications dégénératives.

Une première remarque doit être faite : aucun de nos diabétiques n'a été guéri par cette thérapeutique. Dès que le traitement est arrêté le diabète se déséquilibre, et toujours assez vite.

Il est trop tôt pour juger de l'effet de la sulfamidothérapie sur l'évolution des complications dégénératives du diabète.

Il faut cependant remarquer que, lorsque l'équilibration est obtenue, elle semble plus stable qu'avec l'insuline. Cela vient probablement de ce que, contrairement à ce qui se passe souvent avec l'insuline, le malade n'a pas

besoin d'accommoder chaque jour les doses de sulfamide en fonction de la glycosurie. Etant donné ce que l'on sait de la genèse des complications dégénératives du diabète, qui surviendraient avec prédilection chez les diabétiques mal équilibrés, il faut s'attendre à ce que, chez ces diabétiques plus aisément et mieux contrôlés, l'apparition des complications dégénératives soit au moins retardée. Il ne s'agit là évidemment que d'une hypothèse qu'il ne nous est pas possible encore de vérifier.

Cependant, il ne faut pas perdre de vue que ce traitement permet de contrôler surtout les diabétiques obèses, dont la glycosurie n'est pas complètement supprimée par le régime. Avant l'emploi des sulfamides, ces diabétiques étaient améliorés par la cure amaigrissante, la suppression de l'obésité permettant de retarder, voire d'empêcher l'apparition de complications dégénératives.

Cela reste vrai actuellement. Si la thérapeutique sulfamidée permet de traiter les diabétiques obèses, cela ne peut, et ne doit être fait, qu'en même temps que l'amaigrissement.

Il ne faut pas que ces produits soient employés pour permettre à un malade, gêné dans ses habitudes par une restriction alimentaire, de tolérer un régime plus riche que celui qui, à lui seul, lui permet de maigrir et de contrôler son diabète.

Quel a été l'effet de la longue durée de ce traitement sur le diabète lui-même ? Il a été dit que ce traitement devait petit à petit épuiser un pancréas déjà déficient, ce qui entraînerait une aggravation du diabète, et la disparition de l'effet hypoglycémiant des produits.

Après trois ans de traitement, cela ne semble pas avoir été le cas.

Certains malades, en cours de traitement, se sont déséquilibrés. A l'origine de ce déséquilibre est le plus souvent retrouvée une erreur de régime, et l'équilibre a généralement pu être rattrapé. Il a quelquefois été plus long à revenir, et cela a parfois nécessité l'emploi d'un régime moins riche

en hydrates de carbone, mais il a pu être obtenu à nouveau, et s'est montré aussi stable que la première fois.

Cependant, trois malades se sont déséquilibrés et n'ont pu être corrigés. Leur observation n'est pas sans présenter quelques analogies.

Observation N° 1 : Mme COU... M. est âgée de 46 ans. Son diabète a été découvert récemment, à l'occasion d'une cétose. L'obésité est chez elle discutable, son poids n'ayant jamais dépassé de plus de 20 % le poids idéal, et au moment de la découverte du diabète, cette obésité a disparu. Il faut, par contre, noter la présence d'un diabète chez ses ascendants.

On découvre au premier examen une rétinite diabétique stade III.

La cétose est facilement réduite par l'insuline, qui peut ensuite être remplacée par le glipasol. Le diabète demeure équilibré pendant trois mois seulement et se déséquilibre ensuite. Les sulfamides sont alors sans action.

Observation N° 2 : M. ZIT... Z. est âgé de 28 ans. Il n'est pas obèse, son diabète, de découverte récente, n'est pas compliqué.

Il est contrôlé par un régime à 300 g. d'hydrates de carbone, et 30 unités d'insuline. L'insuline peut être remplacée progressivement par des sulfamides, pendant 6 mois seulement, au bout desquels le diabète se déséquilibre, et les sulfamides restent sans action.

Observation N° 3 : M. ABD... R. âgé de 49 ans n'a jamais été obèse. Il est diabétique depuis 16 mois. Ce diabète, traité au début par l'insuline a été amélioré par une cholécystectomie pour lithiase, au point que l'insuline a pu être supprimée, et qu'un régime normal n'a pas entraîné de glycosurie.

Le diabète étant réapparu au bout des 16 mois, il est alors traité et équilibré par un régime comportant 300 g. d'hydrates de carbone, et par du glucidorol.

Cinq mois après, le diabète est à nouveau déséquilibré, et ce déséquilibre persiste, malgré la réduction à 160 g. de la ration quotidienne d'hydrates de carbone. Les glycosuries sont faibles mais persistantes, le sulfamide permettant, semble-t-il, de ne contrôler que la glycosurie de la nuit.

Il faut constater que, chez ces trois malades, l'obésité ne peut être considérée comme entièrement responsable du diabète. Deux malades n'ont jamais été obèses, chez la troisième, une obésité légère a peut-être aidé au développement d'un diabète héréditaire.

Il s'agit, chez les trois malades, de diabète évolutif :

La première a fait un accident cétosique révélateur, et on découvre en même temps que son diabète, une rétinite déjà très évoluée.

Le second malade a 28 ans, et son diabète vient d'être découvert. On doit normalement s'attendre à le voir s'aggraver spontanément. Les sulfamides ont permis pendant 6 mois de faire tolérer 300 g. d'hydrates de carbone par jour. Ce résultat était au départ inespéré. L'épuisement rapide de cet effet ne peut être attribué avec certitude au traitement sulfamidé.

Le troisième malade est, lui aussi, atteint au départ d'un diabète léger. Ce diabète est tout d'abord amélioré par une cholécystectomie pour lithiase, puis il s'aggrave. Il est alors jugulé par les sulfamides, mais il continue à s'aggraver pendant le traitement. Cette aggravation ne peut avoir été provoquée par la thérapeutique.

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

C'est en 1942 que l'on constata pour la première fois l'action hypoglycémiante de certains dérivés sulfamidés : JANBON constatait alors que chez des sujets sous-nutris, atteints de fièvre typhoïde, l'administration de 2254 RP déterminait une hypoglycémie grave.

Le mécanisme exact par lequel ces substances exercent une action hypoglycémiante est encore inconnu. Rien ne permet à l'heure actuelle, d'expliquer de façon certaine comment elles agissent. Cependant, certains faits, actuellement bien établis, s'ils ne permettent pas encore de faire toute la lumière désirable sur cette question, permettent de mieux comprendre l'action hypoglycémiante des produits.

Il est un point sur lequel tous les auteurs semblent être tombés d'accord, la présence de pancréas fonctionnel est indispensable à la réalisation de l'action hypoglycémiante.

C'est à partir de ce fait essentiel que nous pensons pouvoir grouper les différentes expériences réalisées, et les nombreuses hypothèses auxquelles elles ont donné naissance, en deux grands chapitres.

Nous parlerons, dans un premier chapitre, des expériences qui permettent d'attribuer au pancréas un rôle prépondérant dans le mécanisme de l'action de ces sulfamides.

Puis, nous exposerons les faits qui permettent de penser que d'autres mécanismes entrent en jeu, soit conjointement avec une action possible au niveau du pancréas, soit isolément.

Nous ferons ensuite la discussion de ces différentes hypothèses.

Enfin, nous tenterons d'apporter, par l'analyse de certains faits cliniques observés chez nos malades, des arguments en faveur de l'une ou l'autre des hypothèses exprimées.

Chapitre I

ACTION PAR L'INTERMEDIAIRE DU PANCREAS

Ce mode d'action a été bien mis en évidence par de nombreuses expériences animales.

Après pancréatectomie totale, l'action hypoglycémiante des dérivés sulfamidés disparaît.

LOUBATIERES (26) a récemment, au cours d'une série d'expériences, précisé le rôle fondamental du pancréas, et montré que les arylsulfonamides n'agissaient pas en inhibant l'action diabétogène possible de l'ante-hypophyse, de la cortico et de la médullo-surrénale, de la thyroïde et des glandes génitales :

Chez le même chien, et en plusieurs temps opératoires, il extirpait successivement :

- 1°) les surrénales,
- 2°) la thyroïde, les parathyroïdes et les glandes génitales,
- 3°) l'hypophyse.

Après chacune de ces interventions, les sulfamides se sont révélés hypoglycémiants. Pendant l'hypoglycémie qu'ils entraînaient, il extirpait le pancréas de l'animal. L'évolution de l'hypoglycémie était alors stoppée, et une phase d'hyperglycémie s'installait.

Ces expériences montrent bien qu'aucun mécanisme hormonal où interviendraient l'hypophyse, les surrénales, la thyroïde et les glandes génitales n'est mis en jeu par les sulfamides hypoglycémiants. Seul le pancréas semble indispensable à la manifestation de l'hypoglycémie.

A côté de ces faits d'expérimentation animale, il faut retenir chez l'homme, le manque d'action des sulfamides hypoglycémiants après pancréatectomie totale (15, 34).

Les auteurs allemands, à l'instigation de VON HOLT, ont, en 1954 et 1955, pensé pouvoir expliquer l'action du pancréas de la façon suivante (19, 21, 22):

Etudiant chez l'animal les effets de l'administration à forte dose de 2254 RP, ces auteurs constataient, en même temps qu'une diminution du taux de glucagon, une destruction des cellules alpha des ilots de Langerhans, alors que les cellules beta étaient respectées.

Ils émettaient alors l'hypothèse d'une action au niveau du pancréas, par suppression ou diminution de la sécrétion, par la glande, d'un principe hyperglycémiant, le glucagon, rétablissant ainsi un certain degré d'équilibre entre les sécrétions pancréatiques de glucagon et d'insuline, équilibre indispensable au maintien de la glycémie à des taux normaux.

En 1955, LOUBATIERES (27) reprenait l'étude qu'il avait entreprise de 1942 à 1946, à la suite des observations de JANBON.

Il confirmait les constatations histologiques de VON HOLT et coll., mais renouvelait les conclusions de ses premiers travaux. Selon lui, le produit agirait au niveau du pancréas, en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules beta.

Il mettait en évidence cette stimulation et la libération consécutive d'insuline :

- en pratiquant une anastomose pancréatico-jugulaire entre chien donneur normal, et chien transfusé atteint de diabète alloxanique (27).

- en étudiant les effets du 2254 RP sur des lapins atteints de diabète alloxanique (26, 27).

On sait que l'alloxane est un destructeur électif des cellules beta langerhansiennes. Lorsque l'alloxane a été administré en quantité suffisante pour détruire la totalité des cellules beta, les arylsulfonamides n'ont pas d'action hypoglycémiante. Ce manque d'action est attribué à un défaut de sécrétion de l'insuline, l'organe sécrétant ayant été détruit.

Si, au contraire, les doses d'alloxane sont telles qu'une certaine quantité de cellules beta demeure intacte, l'action hypoglycémiant des produits persiste. Les cellules beta restantes se laisseraient alors stimuler, et cela se traduit par une réduction de l'hyperglycémie.

Et, poussant plus avant ses expériences, LOUBATIERES décrit (26), ce qu'il appelle l'action "antidiabétique" des composés. Il prétend que ces substances sont capables de corriger le substrat anatomique du diabète expérimental à l'alloxane, l'insuffisance numérique des cellules beta, et par là même d'entraîner la guérison de ce diabète.

On connaît, chez le rat et le lapin, la possibilité d'une guérison spontanée du diabète alloxanique. Elle a pour substrat anatomique la régénérescence des cellules beta. Une telle guérison spontanée est rare chez le chien.

Etudiant des chiens rendus diabétiques par l'alloxane, et atteints d'un diabète d'intensité moyenne, LOUBATIERES les traite précocement après l'installation de leur diabète, par les sulfamides, et obtient, après quelques semaines de traitement, une guérison, qui se manifeste par la reprise et le maintien du poids au taux initial, l'absence de glycosurie, et un taux normal de glycémie à jeun.

Examinant alors le pancréas de ces animaux, LOUBATIERES constate que de nouveaux ilots et de nouvelles cellules beta sont nés, aux dépens des cellules centro-acineuses et des canaux excréteurs.

Ce phénomène ne s'observe pas dans les cas de diabète alloxanique sévère, et LOUBATIERES explique cela par l'épuisement rapide, du fait de l'hyperglycémie, des cellules beta néo-formées, au fur et à mesure de leur formation.

Il nous semble qu'une belle confirmation de cette théorie consisterait en la protection des cellules beta néo-formées par des injections d'insuline, qui, prenant le relai de l'insuline sécrétée, permettraient d'obtenir, au bout d'un certain temps, un plus grand nombre de cellules beta fonctionnelles

présentes, qui pourraient alors intervenir utilement dans la régulation de ce diabète meta-alloxanique primitivement sévère.

A côté de ces travaux, il nous faut maintenant citer ceux d'autres auteurs, qui sont venus confirmer les données expérimentales de LOUBATIERES.

Ainsi, les COLWELL (11), reprenant certaines expériences entreprises par LOUBATIERES, constatent que l'injection de sulfonylurées dans l'artère pancréatique du chien produit une hypoglycémie :

- lorsque la dose est forte, l'hypoglycémie est d'environ 50 % en 90 minutes, mais la sulfamidémie périphérique est semblable à celle observée lors des administrations thérapeutiques, et il est alors possible que le mécanisme intime de l'action ait lieu ailleurs que dans le pancréas.

- pour éviter cela, ils emploient des doses suffisamment faibles pour que la sulfamidémie périphérique soit à un taux assez bas pour qu'elle ne puisse être considérée comme responsable de l'hypoglycémie éventuelle. Ils constatent dans ce cas, que l'hypoglycémie se produit aussi.

- ils vérifient alors, chez des animaux faussement opérés, placés donc dans des conditions identiques à celles des animaux précédents, que l'administration de sulfamide par la veine fémorale, à une dose telle que la sulfamidémie périphérique est aussi faible que lors des expériences précédentes, ne produit pas d'hypoglycémie.

- ils vérifient également que l'administration intra-pancréatique d'une solution ne contenant pas de sulfonylurée ne produit pas d'hypoglycémie.

- enfin, la perfusion intra-portale de sulfonylurée, à la dose minima active par voie intra-pancréatique, n'entraîne pas d'hypoglycémie.

Les auteurs concluent que le lieu d'action des produits est bien le pancréas, et pensent qu'ils agissent vraisemblablement par libération d'insuline.

Chapitre II

ACTIONS EXTRA PANCREATIQUES

A côté de ces théories, qui donnent au pancréas, sinon le seul rôle, du moins le rôle principal dans le mécanisme de l'action des substances sulfamidées hypoglycémiantes, il nous faut maintenant citer les théories qui font intervenir ces substances au niveau du foie.

En Juin 1956 (1) l'école canadienne déclarait, sur la foi d'expériences in vivo et in vitro, que les sulfamides hypoglycémiantes produisent une inhibition de la production de glucose par le foie, et une inhibition de la glucose-6-phosphatase.

L'inhibition de la production de glucose par le foie peut être mise en évidence de diverses façons :

BASTENIE et coll. (8) étudient, chez 18 malades diabétiques, traités par le BZ 55 :

- le coefficient d'assimilation du glucose,
- l'épreuve combinée d'hyper et d'hypoglycémie,
- l'épreuve d'hypoglycémie intra-veineuse à l'insuline, qui permet de juger de l'activité insulinique et de l'intensité du débit glucosé hépatique.

Chez ces malades, le traitement par le BZ 55 entraîne une amélioration du diabète qui se manifeste par une diminution de la glycémie à jeun et de la glycosurie.

Le coefficient d'assimilation du glucose n'est pas modifié.

L'épreuve combinée d'hyper et d'hypoglycémie ne montre aucune variation.

Les épreuves d'hypoglycémie insulinique montrent des changements importants. La chute de la glycémie est nettement plus rapide qu'avant traitement. Le débit hépatique du glucose est fortement abaissé, l'activité propre de l'insuline demeure inchangée.

BASTENIE conclut à une action au niveau du foie, par diminution du débit glucosé.

ASHMORE et coll. (3), étudiant, par un dispositif de sondes introduites dans la veine porte et les veines sus-hépatiques, la répartition des glycémies chez le chien normal non anesthésié, constatent que, lorsque le tolbutamide produit son action hypoglycémiante, il y a chute de la glycémie, à la fois au niveau de la veine porte et des veines sus-hépatiques, et que de plus, la différence $P - H$, entre la valeur de la glycémie au niveau de la veine porte (P), et au niveau de la veine sus-hépatique (H), est plus faible que normalement. Elle est toujours nulle, et parfois même positive, ce qui indique que, sous l'effet du tolbutamide, le foie retient le glucose.

PURNELL et coll. (37) obtiennent des résultats analogues dans les mêmes conditions.

BONDY (10) et SOSKIN (42) ont montré que lorsque l'on perfuse du glucose par la voie intra-veineuse, à une dose telle que la glycémie reste en plateau à une valeur supérieure à la normale, le foie cesse de libérer du glucose.

Si les sulfamides agissent en inhibant la libération de glucose par le foie, ils ne doivent pas entraîner d'hypoglycémie chez des sujets placés dans de telles conditions. Si, au contraire, ils agissent à la périphérie, l'hypoglycémie doit alors exister.

ABBOU et AZERAD (2) ont montré, en étudiant chez dix sujets diabétiques ainsi perfusés l'évolution de la glycémie, que l'injection intra-veineuse de 2259 RP n'entraîne pas d'hypoglycémie, alors que chez les mêmes malades, l'injection de 2259 RP, sans perfusion de glucose, entraîne une hypoglycémie marquée.

MILLER et CRAIG (29) ont constaté le même phénomène, et remarqué que lorsque du fructose était perfusé à la place du glucose, (le foie synthétise alors le glucose à partir du fructose et le libère), l'hyperglycémie était diminuée par le tolbutamide.

Les mêmes résultats sont obtenus par MOORHOUSE et KARK (34). Ces auteurs nourrissent deux diabétiques par sonde gastrique, dans laquelle ils font passer à vitesse constante un régime où les hydrates de carbone sont représentés, soit par du glucose, soit par du fructose. Ils constatent, chez ces malades, que l'administration de tolbutamide entraîne une hypoglycémie seulement lorsque l'alimentation est à base de fructose.

Toutes ces expériences semblent bien montrer que les sulfamides hypoglycémisants entraînent une inhibition de la libération de glucose par le foie.

On sait que la libération de glucose par le foie est réglée par la glucose-6-phosphatase, enzyme qui intervient dans la glycogénolyse en catalysant la transformation de glucose-6-phosphate en glucose et phosphates inorganiques.

L'absence congénitale de cet enzyme semble être responsable de la polycorie glycogénique du foie (13), maladie qui se traduit par une hypoglycémie ou une tendance à l'hypoglycémie, une hypersensibilité à l'insuline, et une hépatomégalie due à une surcharge glycogénique du parenchyme hépatique.

On sait aussi, qu'au cours du jeûne (5, 45) et des diabètes après alloxane (5, 14, 24, 45) l'activité de la glucose-6-phosphatase est accrue.

Il est donc possible que cet enzyme joue, au niveau du foie, un rôle important dans la régulation glycémique. Il est intéressant de savoir si les sulfamides hypoglycémisants agissent, au moins en partie, par inhibition de la glucose-6-phosphatase. Cette étude a été faite par divers auteurs :

KUETHER et coll. (23) étudiant cette action in vitro, constatent que l'adjonction de BZ 55 à une préparation de glucose-6-phosphatase ne diminue pas l'activité enzymatique de la préparation, et concluent à un défaut d'inhibition de cet enzyme.

ASHMORE et coll. (4) expérimentant sur des rats normaux constatent :

- in vitro une légère inhibition de la glucose-6-phosphatase à dose forte, aucune inhibition à dose faible,

- in vivo pas d'inhibition lors de l'administration aiguë, inhibition légère après deux jours de traitement, et concluent à une action probable, mais qui n'est qu'une action secondaire, et se produirait peut-être par l'intermédiaire de l'insuline.

BERTHET et coll. (9) ne constatent, sur des foies de chiens et de rats, qu'une faible inhibition de la glucose-6-phosphatase par la plupart des composés sulfamidés hypoglycémiants.

TYBERGHEIN et coll. (42) constatent une diminution de la formation de phosphates minéraux par les homogénats de foie de rats, en présence de glucose-6-phosphatase, chez des animaux traités par le tolbutamide, par rapport à des animaux témoins, et concluent à une certaine inhibition de la glucose-6-phosphatase par le tolbutamide.

A côté de cette expérimentation animale, il nous faut citer l'observation de LESTRADET (25) qui étudie la réponse hypoglycémique à l'ingestion de 2 g. de D. 860 le matin, à jeun, d'une malade de 28 ans, atteinte de polycorie glycogénique, avec déficit très important en glucose-6-phosphatase et hypersensibilité à l'insuline. La courbe glycémique étudiée dans les heures suivant l'ingestion du sulfamide, n'a pas été influencée. LESTRADET pense que cette observation infirme la thèse de la stimulation de la sécrétion d'insuline endogène, car il aurait dû alors se produire une hypoglycémie d'autant plus nette que la malade possédait une sensibilité accrue à l'insuline, mais que par contre, le manque d'action hypoglycémiante est un argument de plus en faveur de l'action inhibitrice des sulfamides sur la libération hépatique du glucose, sans qu'il soit possible de dire si les sulfamides agissent par inhibition de la glucose-6-phosphatase ou d'un autre système enzymatique intervenant dans la glycogénolyse.

MOORHOUSE et KARK (34) constatant que le tolbutamide ne diminue pas la glycogénolyse provoquée par l'adrénaline ou le glucagon, considèrent que les

enzymes intervenant dans la transformation du glycogène en glucose, dont la glucose-6-phosphatase, ne sont pas affectés par l'action des sulfamides hypoglycémiants. Ils pensent par contre, qu'il faut interpréter l'hypoglycémie produite par le tolbutamide pendant une perfusion de fructose comme une inhibition de la transformation de fructose en glucose, ce qui situerait l'action des sulfamides hypoglycémiants au niveau d'un système enzymatique, quelque part au-dessous du glucose-6-phosphate.

C'est aussi au niveau du foie que MIRSKY pense pouvoir situer l'une des actions des sulfamides.

MIRSKY et WILLIAMS (14, 30, 31, 47) ont montré qu'il semble exister dans le foie des mammifères, un système protéolytique qui aboutit à la destruction de l'hormone pancréatique. Ce système a été appelé insulínase.

MIRSKY pense que les sulfamides pourraient agir, au moins en partie par inhibition de ce système au niveau du foie (33). Selon lui, la diminution de la vitesse de destruction de l'insuline ainsi obtenue, pourrait se traduire par une augmentation de la quantité d'insuline utilisable pour lutter contre l'hyperglycémie.

WILLIAMS et coll. (48, 49) ont montré que :

1°) in vitro :

a) l'adjonction de sulfamide à un mélange d'insuline marquée à l'iode radioactif, et d'une préparation de l'enzyme hépatique, inhibe la dégradation de l'insuline, mais seulement lorsque la concentration du sulfamide est forte.

b) Utilisant des homogénats de foie de rats, prélevés après administration forcée à l'animal, de sulfamide, les auteurs ne constatent pas d'inhibition de la dégradation de l'insuline marquée.

c) Etudiant l'action hypoglycémiante de l'insuline, après l'avoir mise en incubation avec une préparation du système enzymatique, ces auteurs constatent que :

- l'hypoglycémie ne se produit pas lorsque :

. l'insuline et la préparation enzymatique ont été mises en incubation pendant un certain temps : il y a eu destruction de l'insuline.

. le tolbutamide est ajouté au mélange après que cette incubation ait été réalisée : l'insuline est déjà détruite par l'insulinase.

- mais l'action hypoglycémiante est conservée lorsque le tolbutamide est présent dans le mélange lors de la mise en incubation de l'insuline avec le système enzymatique. Le tolbutamide a alors empêché la dégradation de l'insuline par le système enzymatique.

2°) in vivo :

l'emploi de fortes doses de sulfamide n'empêche pas, chez des rats, la destruction de l'insuline marquée au niveau du foie.

MIRSKY (31) pense que la rapidité de la réponse hypoglycémique au sulfamide, chez l'homme normal, est due à une augmentation de la sécrétion d'insuline. Elle n'est pas aussi précocce chez le diabétique, du fait de la diminution du pouvoir insulino-sécréteur, mais elle est aussi prolongée, et il estime que la durée de cette réponse est sous la dépendance d'une inhibition de l'insulinase.

Etudiant la réponse à une dose test d'insuline de dix diabétiques, chez lesquels les sulfamides ne produisent pas d'hypoglycémie sensible, il constate qu'après l'administration de tolbutamide, l'insuline produit une chute glycémique aussi rapide que lorsqu'elle est employée seule, mais de durée prolongée.

Chapitre III

DISCUSSION

Nous venons d'exposer les principaux arguments que l'on peut relever en faveur de quatre théories :

- la théorie du glucagon,
- la théorie de l'insulino-sécrétion de LOUBATIERES,
- la théorie de l'inhibition de la libération hépatique du glucose, avec action possible au niveau de la glucose-6-phosphatase,
- la théorie contra-insulinasique de MIRSKY.

Il importe maintenant d'en faire la critique.

A l'heure actuelle, la théorie du glucagon est abandonnée. Tout le monde s'accorde à reconnaître, et ses propres promoteurs également, qu'elle n'est fondée sur aucune base solide. Les modifications histologiques des cellules alpha n'ont pas été toujours retrouvées, et elle n'explique pas le manque d'action des sulfamides dans les cas de diabète alloxanique sévère, où seules les cellules beta sont détruites, les cellules alpha restant intactes. De plus, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que la réponse au glucagon du diabétique ou du sujet normal n'est pas troublée par l'administration antérieure de sulfamide, même lorsqu'il est reconnu que les produits ont, chez le sujet étudié, une action hypoglycémiante.

La théorie de la stimulation de la sécrétion d'insuline, et la théorie de l'inhibition de l'insulinase, ont un point commun. Selon elles les sulfamides agiraient par l'intermédiaire de l'insuline, dont ils augmentent la sécrétion, ou dont ils renforcent l'action. S'il en est ainsi, en réalité, ils doivent donc agir comme l'insuline, c'est-à-dire, que l'on doit pouvoir, avec eux, reproduire les effets de l'action de l'insuline.

Beaucoup d'inconnues persistent encore dans le domaine du mode d'action de l'insuline, mais certains des mécanismes par lesquels l'insuline entraîne

une hypoglycémie sont actuellement bien connus et méritent d'être rappelés.

A - L'effet principal s'exerce à la périphérie, au niveau des cellules, et consiste en un accroissement de l'utilisation du glucose par la cellule.

Il y a plusieurs façons d'étudier cette augmentation de l'utilisation périphérique du glucose. Nous n'en envisagerons que quelques-unes, et essaierons de comparer à l'action de l'insuline celle des sulfamides hypoglycémifiants.

1°) In vivo :

a) On sait que chaque fois qu'un organisme utilise davantage de glucose, pour l'entretien de ses besoins, il se produit une augmentation de la quantité de CO_2 excrétée, et une augmentation de la valeur du quotient respiratoire. La mesure de l'excrétion du CO_2 et du quotient respiratoire peut donc servir à apprécier une augmentation éventuelle de l'utilisation périphérique du glucose.

b) L'écart qui existe entre les glycémies artérielle et veineuse représente le reflet fidèle de l'utilisation du glucose par les cellules. Plus l'utilisation est grande, plus l'écart est important. Il a été montré, en réalité, que l'étude du rapport de la différence des glycémies à la glycémie artérielle était plus fidèle (51).

2°) In vitro :

L'étude de l'utilisation périphérique du glucose peut se faire au moyen de certains muscles maintenus en vie hors de l'organisme. On utilise pour cela le diaphragme isolé de rats, au niveau duquel on peut mesurer, soit la quantité de glucose prélevée dans le milieu nutritif environnant, soit la quantité de glycogène synthétisé.

I - Etude de l'excrétion du CO_2 et de la valeur du quotient respiratoire:

L'insuline, on le sait, entraîne chez l'animal diabétique, nourri par

du glucose marqué au carbone C^{14} une augmentation de l'excrétion du CO_2 marqué. Parallèlement s'effectue, sous son influence, une augmentation de la valeur du quotient respiratoire.

WICK (46) ne constate pas d'augmentation de la production de CO_2 marqué chez le lapin éviscéré et néphrectomisé injecté par du glucose marqué au carbone C^{14} , alors que l'insuline augmente cette excrétion.

LOUBATIERES (27) constate que le 2254 RP entraîne, chez le chien, après pancréatectomie partielle, une augmentation de la valeur du quotient respiratoire, sous alimentation de glucose.

GOETZ (16) ne constate aucune modification du quotient respiratoire chez le diabétique après administration de tolbutamide.

II - L'étude de la différence entre les glycémies artérielle et veineuse a été faite par plusieurs auteurs :

Tous s'accordent à reconnaître, avec SOMOGYI (41) que, sous l'influence de l'insuline, cette différence, et le rapport de la différence des glycémies à la glycémie artérielle se trouvent accrus.

L'étude des variations des glycémies artérielle et veineuse après administration de sulfamides a mené à des conclusions contradictoires quant à l'action des produits sur l'utilisation périphérique du glucose.

GOETZ (17) étudiant les effets de l'administration de tolbutamide chez des hommes normaux et pancréatectomisés, constate que chez le sujet normal, la différence entre les glycémies artérielle et veineuse est augmentée, alors que chez le sujet pancréatectomisé, la valeur de cette différence n'est pas modifiée. Il en conclut que les sulfamides hypoglycémiants agissent par l'intermédiaire de l'insuline. Le fait que l'effet d'une dose constante d'insuline chez les pancréatectomisés, même après une semaine de traitement sulfamidé, ne se traduise par aucune augmentation de la différence entre les glycémies lui permet de conclure qu'il ne s'agit pas d'une potentialisation des

effets de l'insuline, mais d'un accroissement de la sécrétion.

Plus récemment MADISON (28) étudiant les effets de l'insuline et des sulfamides sur la différence entre les glycémies artérielle et veineuse chez le chien, constate que d'un chien à l'autre la réponse à l'insuline est variable, tandis que chez un chien donné la réponse au tolbutamide est semblable à celle observée après insuline.

PURNELL et coll. (37) étudiant les effets des sulfamides dans un groupe de diabétiques ne constatent pas de modification caractéristique du rapport de la différence des glycémies à la glycémie artérielle.

Plus récemment enfin, WEAVER et coll. (44) reprenant la même étude ne constatent aucun changement significatif après tolbutamide.

III - L'insuline augmente la fixation de glucose par le diaphragme isolé de rats.

L'étude de la synthèse du glycogène in vitro, par ce muscle, a permis à VON HOLT et coll. (20) de constater qu'après carbutamide l'activité insulinique du plasma chez le rat normal était accrue après administration aigüe, alors qu'elle n'était pas modifiée après administration chronique.

CAHILL et coll. (11) ne constatent aucune augmentation de la fixation de glucose par l'hémi-diaphragme isolé de rats après tolbutamide, et aucun accroissement, après tolbutamide, de la quantité de glucose que permet de fixer une dose déterminée d'insuline sur cet hémi-diaphragme.

Ainsi, l'étude des effets des sulfamides sur l'utilisation périphérique du glucose a apporté des résultats contradictoires selon les auteurs. Certains affirment que l'action des sulfamides est très nettement différente de celle de l'insuline, d'autres pensent pouvoir affirmer que l'action est la même que celle de l'insuline, et ils trouvent là une confirmation à la théorie de la stimulation des cellules bêta langérhansiennes.

B - En dehors de cet effet dominant sur l'utilisation périphérique du glucose, d'autres effets de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone sont actuellement bien connus :

1°) Il est courant d'observer, chez les diabétiques équilibrés par l'insuline, une normalisation du test de tolérance au glucose étudié par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Nous étudierons dans un premier temps, les effets des sulfamides sur le test de tolérance au glucose.

2°) L'action du tolbutamide sur la libération hépatique du glucose semble s'exercer, nous l'avons vu, dans le sens d'une restriction de cette libération. Nous étudierons dans un deuxième temps les effets de l'insuline sur la libération hépatique du glucose.

3°) Enfin, les effets de l'insuline sur la vitesse de disparition plasmatique de certains pentoses, D-xylose et L-arabinose est caractéristique (18). L'insuline accélère cette disparition. L'étude comparative de l'action des sulfamides hypoglycémiants sur la vitesse de disparition de ces sucres fera l'objet d'un dernier paragraphe.

I - Action sur le test de tolérance au glucose :

Il faut envisager ici les effets de l'administration aiguë et ceux de l'administration chronique des sulfamides hypoglycémiants :

a) Administration aiguë :

MOREAU et coll. (35) ont étudié cette action chez les sujets diabétiques. Ils constatent que chez les sulfamido-sensibles, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, faite une demi-heure après l'absorption de 3 g. de sulfamide, s'inscrit sur un graphique au-dessous de celle faite chez le même sujet, deux jours avant, sans absorption de sulfamide.

Il faut remarquer que la dose de sulfamide administrée avant l'épreuve est relativement forte, et cependant il existe une certaine hyperglycémie. La courbe diffère encore sensiblement de celle du sujet normal. L'insuline,

au contraire, si elle est employée à dose suffisante, permet de corriger l'hyperglycémie anormale du sujet diabétique, et d'obtenir une courbe d'hyperglycémie normale, ou même une hypoglycémie.

b) Administration chronique :

La presque totalité des auteurs constatent que le test de tolérance au glucose des sujets diabétiques n'est pas modifié par les sulfamides hypoglycémiants lorsque leur administration à long terme a permis l'équilibration du diabète.

PURNELL et coll. (37) constatent chez les diabétiques équilibrés par le tolbutamide, que le test de tolérance anormal de ces sujets avant l'équilibration n'est pas modifié par l'administration de sulfamide.

RENOLD et coll. (38) font les mêmes constatations chez un diabétique hypophysectomisé, dont la sensibilité à l'insuline se trouve accrue du fait de l'hypophysectomie.

FAJANS et coll. (15), MORTIMORE et coll. (36) font aussi des constatations semblables.

II - Une autre différence fondamentale entre les sulfamides et l'insuline est l'action sur la libération hépatique du glucose.

Les sulfamides, nous l'avons vu, l'inhibent.

ASHMORE et coll. (3) ont étudié, au moyen de leur dispositif de sondes introduites dans les veines porte et sus-hépatiques l'effet de l'insuline sur la répartition du glucose dans ces veines. Ils ont constaté que sous l'effet de l'insuline la valeur de la différence P - H devient négative, ce qui indique que le foie, après injection d'insuline semble libérer du glucose.

III - Enfin, comme nous l'avons dit plus haut, l'insuline accroît la vitesse de disparition du sang du D-xylose et du L-arabinose introduits par perfusion intraveineuse, et cela se produit parallèlement à l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (40).

SEGAL et coll. (39) comparant les effets de l'insuline et du tolbutamide sur la vitesse de disparition de ces pentoses ne constatent pas d'augmentation après tolbutamide, alors que chez les sujets étudiés ce produit avait un effet hypoglycémiant. Chez les mêmes sujets cette vitesse de disparition est multipliée par trois après insuline, quelle que soit la dose utilisée, l'importance de cette dose n'intervenant que pour modifier la durée du phénomène.

Il existe donc des différences fondamentales entre le mécanisme d'action des sulfamides et celui de l'insuline. L'insuline agit principalement par augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, les sulfamides ne semblent pas la modifier.

Les seules constatations d'une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose par les sulfamides, ont été faites par des auteurs qui n'étudiaient que la différence entre les glycémies artérielle et veineuse. Il se peut que ce test ne soit pas, en réalité aussi significatif qu'on l'a cru. Le fait que l'écart entre les glycémies artérielle et veineuse soit augmenté n'indique pas forcément que le glucose qui a quitté la circulation est passé à l'intérieur des cellules.

GOETZ, qui de l'étude des glycémies artérielle et veineuse tire des conclusions en faveur de l'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, déclare, dans un autre article, que le quotient respiratoire de sujets diabétiques n'est pas modifié par le tolbutamide, et admet qu'il y a là une contradiction.

Par contre, lorsque l'on étudie le test de tolérance au glucose, après administration aiguë, ou après administration prolongée de sulfamides, ou les effets des sulfamides pendant administration intraveineuse de certains pentoses, ou de glucose, on constate une différence fondamentale entre l'action des sulfamides et celle de l'insuline.

Il semble donc bien que les sulfamides n'agissent pas par l'intermédiaire de l'insuline, c'est-à-dire qu'ils n'agissent pas par libération de l'insuline ou par augmentation de son activité.

Cependant, la présence d'insuline, et d'insuline endogène, est indispensable à la manifestation de leur action hypoglycémiante. Il est possible, comme le dit MOORHOUSE (34), que l'absence d'insuline entraîne des modifications telles du métabolisme des hydrates de carbone que l'échelon de ce métabolisme auquel agit le sulfamide n'existe plus.

A quel échelon agiraient les sulfamides ? C'est ce qu'il reste à découvrir. Il ne semble pas que l'action sur la glucose-6-phosphatase soit déterminante.

Les expériences de COLWELL (11), venues confirmer celles de LOUBATIERES, et permettant d'éliminer tout effet irritatif au niveau du pancréas ne montrent de façon certaine qu'une sensibilisation nette de l'action hypoglycémiante des sulfamides lorsqu'ils sont introduits par l'artère pancréatique. Le fait que de faibles doses sont actives seulement lorsqu'elles sont introduites par cette voie, ne prouve pas de façon certaine que l'action s'exerce au niveau du pancréas. Il n'est pas exclu que le sulfamide agisse avec l'insuline, au niveau du foie, après son passage par la veine porte. Si les mêmes doses injectées dans la veine porte, de même que l'injection d'une solution saline, ne produisent pas d'hypoglycémie, il est possible que ce soit parce que la production d'insuline est alors inhibée, comme en témoignerait l'hyperglycémie consécutive à ces injections.

Chapitre IV

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants, malgré les nombreux travaux dont nous avons essayé de donner un aperçu est encore mystérieux. Il est impossible de se prononcer en faveur des hypothèses émises.

L'action de ces produits au niveau du foie est indéniable, mais il n'est pas certain qu'elle soit unique, et bien que l'étude de l'action périphérique des sulfamides permette de conclure à une action dissemblable de celle de l'insuline, il faut reconnaître que certains des arguments exprimés en faveur d'une action par l'intermédiaire de l'insuline gardent toute leur valeur.

Nous allons tenter maintenant, à la lumière des hypothèses soulevées, concernant le mode d'action de ces substances, d'expliquer certains faits cliniques observés chez nos malades.

Nous avons étudié, dans notre statistique, les effets conjugués de l'âge d'apparition et de la durée d'évolution du diabète sur la répartition des succès. Nous avons schématisé ces résultats au moyen du graphique N° 2. Il faut remarquer l'identité qui existe entre ce graphique et celui établi par WRENSHALL et BEST (50) qui étudiaient la quantité d'insuline extractible du pancréas de diabétiques, en fonction de l'âge d'apparition et de la durée d'évolution du diabète.

Nous constatons que lorsque les succès sont en très petit nombre, cela correspond à une catégorie de malades chez qui l'insuline extractible du pancréas est en très faible quantité.

Nous vérifions ainsi que la présence de pancréas fonctionnel est indispensable à l'action hypoglycémiante des dérivés sulfamidés.

Nous n'avons jamais rencontré de malade qui puisse illustrer l'action "antidiabétique" décrite par LOUBATIERES. Nous n'avons en effet jamais ren-

contré de guérison du diabète, et si le diabète a quelquefois été amélioré, nous ne pensons pas nous trouver là en présence d'un phénomène différent de celui que l'on rencontre chaque fois que l'on équilibre un diabète, quelle que soit la thérapeutique employée. En effet, un diabète équilibré s'améliore, en ce sens que la tolérance du malade aux hydrates de carbone s'en trouve accrue. Il s'agit là d'un phénomène connu depuis longtemps.

L'étude de certains malades équilibrés par l'association insuline-sulfamide nous semble intéressante quant au rôle de l'insuline exogène dans la réalisation de cet équilibre.

Deux constatations s'imposent :

a) Certains de ces malades étaient traités, avant l'administration de sulfamides, par un mélange de deux insulines injectées le matin : l'une l'insuline ordinaire, à action brève et rapide, permettait de contrôler l'hyperglycémie et la glycosurie du matin, l'autre, dont l'action était lente et plus tardive (Insuline protamine zinc, en général), agissait sur l'hyperglycémie et la glycosurie du reste de la journée.

L'emploi chez ces malades de sulfamides hypoglycémiants a permis de diminuer et de supprimer assez rapidement l'insuline ordinaire, et l'équilibre final a toujours été obtenu par l'emploi d'insuline à action plus prolongée, comme si le sulfamide permettait, en présence d'insuline à action prolongée et retardée, de pallier les à-coups hyperglycémiques du matin, soit qu'il agisse chez ces malades, en prolongeant les effets hypoglycémiants de l'insuline retard injectée la veille, soit qu'il permette chez eux, de réduire seulement l'hyperglycémie du matin. Cette seconde hypothèse semble confirmée par l'observation de certains diabétiques qui n'ont pu être rendus complètement aglycosuriques par l'emploi de sulfamides hypoglycémiants, mais chez qui l'hyperglycémie à jeun et la glycosurie du matin avaient pu être supprimées.

b) Il faut ensuite constater que la quantité d'insuline employée pour maintenir le contrôle du diabète est parfois infiniment faible en regard de celle nécessaire chez le même malade avant l'emploi du sulfamide, et aussi en regard de celle qu'il est habituellement nécessaire d'employer pour contrôler un diabète. Aussi faible que soit cette dose, nous n'avons jamais pu

la supprimer longtemps sans que le diabète se déséquilibre. C'était une dose indispensable.

Les six observations suivantes méritent d'être mentionnées :

Observation N° 1 : M. CRE... André, 51 ans, obèse, est diabétique depuis l'âge de 44 ans. C'est un éthylique, son foie est augmenté de volume, il a fait deux pré-comas diabétiques. Il est traité par l'insuline depuis la découverte de son diabète. Il est traité par un régime à 160 g. d'hydrates de carbone et 60 U. d'insuline, dont 50 IPZ et 10 I.O.. L'adjonction de glipasol permet de réduire la dose d'insuline à 12 U. d'IPZ pour maintenir l'équilibre.

Observation N° 2 : M. LAN... Adrien, 60 ans, obèse, est diabétique depuis l'âge de 34 ans. Son diabète est compliqué d'artérite, d'infarctus du myocarde, d'une rétinite stade III. Il est traité par l'insuline depuis longtemps.

Il n'était pas équilibré par un régime à 160 g. d'hydrates de carbone et 70 U. d'insuline (IPZ) lorsque l'emploi de 2254 RP permet d'obtenir un équilibre immédiat, et qui persiste lorsqu'on réduit jusqu'à 20 U. l'insuline.

Observation N° 3 : M. MAU... Alexandre, 58 ans, ancien obèse, est diabétique depuis l'âge de 51 ans, et traité à l'insuline depuis le début de son diabète.

Il n'était pas équilibré par 66 U. d'insuline (dont 52 IPZ), avec un régime à 200 g. d'hydrates de carbone. L'emploi de glipasol permet d'équilibrer immédiatement son diabète et de supprimer l'insuline. Le diabète qui se déséquilibre au bout de deux semaines est à nouveau équilibré lorsqu'on ajoute au sulfamide 10 U. d'IPZ par jour.

Observation N° 4 : Mme GAU... Germaine, âgée de 61 ans est une obèse avec hirsutisme, dont le diabète, découvert à l'âge de 41 ans est compliqué d'une tuberculose pulmonaire difficile à soigner en raison d'une double intolérance au P.A.S. et au rimifon. Elle est admise pour déséquilibre, et ce déséquilibre ne peut être réduit malgré l'emploi de doses rapidement croissantes d'insuline.

En Janvier 1956, l'adjonction de 5 g. de 2254 RP à 124 U. d'IPZ et un régime à 200 g. d'hydrates de carbone permet d'équilibrer immédiatement le diabète. Des malaises hypoglycémiques se produisent ; la quantité d'insuline est rapidement réduite.

A deux reprises, on a pu, chez elle, supprimer l'insuline, mais chaque fois le diabète s'est déséquilibré, et l'insuline n'a pu être supprimée pendant plus de deux mois.

Cette malade est actuellement assez bien équilibrée par du glipasol et des doses d'insuline variant entre 10 et 20 U. d'IPZ.

Observation N° 5 : M. LAM... Aurélien, âgé de 44 ans, obèse et diabétique depuis l'âge de 41 ans, est traité depuis le début par de l'insuline. Son diabète est compliqué de tuberculose pulmonaire.

Il est équilibré avec un régime à 350 g. d'hydrates de carbone et 64 U. d'insuline, dont 50 U. d'IPZ. L'administration de 2254 RP permet de réduire puis de supprimer pendant quelques jours l'insuline, mais le diabète se déséquilibre. Il est finalement contrôlé par du glipasol et 6 U. d'insuline un jour sur deux.

Observation N° 6 : Mme MES... Léa, âgée de 70 ans est une obèse, diabétique depuis l'âge de 60 ans, dont le diabète est traité depuis peu par l'insuline.

Equilibré par un régime à 100 g. d'hydrates de carbone et 16 U. d'IPZ, son diabète se déséquilibre lorsqu'on ne fait les injections d'insuline qu'un jour sur deux. L'adjonction de 2 g. de glipasol permet alors d'équilibrer à nouveau son diabète.

Nous voyons que, chez ces malades, l'emploi de sulfamide a permis de réduire considérablement les doses d'insuline, et chez deux d'entre eux de ne faire les injections qu'un jour sur deux.

Peut-être se trouve-t-on là en présence d'un phénomène de potentialisation de l'action de l'insuline, mais cela ne permet pas d'expliquer que l'on puisse pendant un temps relativement long se passer d'un apport d'insuline.

Y aurait-il également augmentation de la sécrétion d'insuline endogène ? il semble que non. Chez une malade (observation N° 4), alors que le diabète était parfaitement bien équilibré par le sulfamide seul, l'insuline ayant été supprimée depuis peu, la courbe d'hyperglycémie provoquée était de type nettement diabétique.

Une dernière observation mérite d'être citée :

Observation N° 7 : Mme FAY... Marguerite, âgée de 62 ans est diabétique depuis l'âge de 39 ans. Son diabète est compliqué de coronarite et de rétinite au stade IV. Il a été traité pendant deux ans par de l'insuline, puis a pu être équilibré par un simple régime comprenant 160 g. d'hydrates de carbone.

Hospitalisée en Juin 58 pour déséquilibre. Le diabète ne peut être contrôlé par le même régime et 3 g. de BZ 55, non plus que par un régime à 120 g. d'hydrates de carbone.

L'injection un jour sur deux de 20 U. d'IPZ ne permet pas d'équilibrer le diabète, tant que l'on n'ajoute pas 2 g. de glipasol.

Une fois l'équilibre réalisé, au moyen du régime, de l'insuline un jour sur deux, et du glipasol, on peut réduire et supprimer l'insuline sans que la glycosurie réapparaisse.

Là aussi, il semble bien que les sulfamides, inactifs lorsqu'ils étaient employés seuls, ont permis de potentialiser l'action d'une faible dose d'insuline. Si l'on a pu ensuite supprimer l'insuline, c'est probablement parce que ce diabète, une fois équilibré, s'est amélioré. Il s'agit là d'un phénomène banal, et il aurait peut être été possible, chez cette malade, de supprimer secondairement les sulfamides et d'équilibrer son diabète, comme dans le passé, par le régime seul. Il s'agit là d'une supposition qui ne doit en rien minimiser le rôle des sulfamides dans le mécanisme d'équilibration de ce diabète.

Un autre fait nous a paru intéressant quant au mode d'action des sulfamides hypoglycémiants. Il s'agit de la réduction d'une insulino-résistance.

L'observation N° 4, que nous venons de citer, montre que, chez une diabétique déséquilibrée, chez qui 124 U. d'insuline par jour, ne permettaient pas de réduire la glycosurie, l'administration de 5 g. de 2254 RP a permis un équilibre immédiat et la réduction rapide de la quantité d'insuline utilisée.

124 unités d'insuline par jour représentent une dose importante, quoique insuffisante pour permettre de parler d'insulino-résistance. Mais cette dose ne suffisait pas, à elle seule, à équilibrer le diabète, et il est possible que le 2254 RP ait permis chez cette malade de venir à bout d'une insulino-résistance débutante.

L'observation suivante elle, fait état d'une insulino-résistance sévère, confirmée par l'inefficacité d'une dose considérable d'insuline, l'absence d'hypoglycémie après une dose test d'insuline intraveineuse, et par le déclenchement d'un choc après injection intramusculaire de 30 unités d'insuline ordinaire, et après perfusion intraveineuse lente d'insuline.

Mme LEO... Marianne, âgée de 71 ans, diabétique depuis l'âge de 49 ans, est admise le 11 Février 1956 pour déséquilibre. Elle était jusque là correctement équilibrée par un régime comportant 150 g. d'hydrates de carbone et 40 unités d'IPZ.

Ce déséquilibre résiste à l'augmentation de l'insuline jusqu'à 90 U. d'IPZ + 10 U. d'I.O. L'adjonction de 2254 RP à la dose de 7,50 g. par jour pendant huit jours n'entraîne aucune réduction de la glycosurie.

Une courbe d'hypoglycémie à l'insuline faite à ce moment là, ne montre pas de chute glycémique.

La malade est alors traitée par des doses croissantes d'insuline ordinaire et l'équilibre ne peut être atteint qu'avec 90 U. d'IPZ et 650 U. d'I.O.

On peut alors réduire la dose d'insuline jusqu'à 200 U. d'I.O. et 90 U. d'IPZ, mais la malade se déséquilibre à nouveau, et on doit remonter assez vite jusqu'à 700 U. d'I.O. et 90 U. d'IPZ. C'est alors que l'on reprend le 2254 RP, et l'insuline peut être diminuée : l'I.O. est supprimée, l'IPZ est réduite à 45 U.

L'arrêt du 2254 RP entraîne alors un déséquilibre que ne réduit pas l'augmentation de l'insuline jusqu'à 54 U. d'IPZ.

AZERAD (7), citant cette observation, pense que le sulfamide a agi par potentialisation de l'insuline. Il explique cette potentialisation par un abaissement du seuil d'action de l'insuline :

Il fallait chez cette malade 750 à 800 U. d'insuline pour venir à bout de la glycosurie. Cette glycosurie qui variait entre 100 et 200 g. par jour n'a pas évolué parallèlement à la quantité d'insuline administrée, mais a disparu brutalement, pour une certaine dose d'insuline, comme si l'on avait à ce moment-là franchi un seuil.

La réduction de la dose d'insuline avant l'emploi du 2254 RP a entraîné un déséquilibre, comme si ce seuil existait toujours et avait été à nouveau franchi, mais la réduction de la dose d'insuline après l'emploi du sulfamide a pu s'opérer de façon très importante, comme si le sulfamide avait permis de réduire le niveau de ce seuil.

Nous nous trouvons là en présence d'un phénomène analogue à ceux qui ont permis la réduction des doses d'insuline chez certains malades.

Il est vraisemblable que l'action des sulfamides s'exerce chez ces malades, par l'intermédiaire du foie, en réduisant la sortie hépatique du glucose, et qu'il faut alors moins d'insuline pour venir à bout de l'hyperglycémie. C'est probablement par le phénomène d'une réduction de la libération de glucose par le foie que la sensibilité de ces malades à l'insuline se trouve accrue. Et ce fait nous semble comparable à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline des malades atteints de polycorie glycogénique du foie, malades chez qui la libération hépatique de glucose est réduite.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les effets thérapeutiques des sulfamides hypoglycémifiants chez 184 diabétiques adultes, qui n'avaient pu être équilibrés par un simple régime de restriction hydrocarbonée.

I - L'étude statistique des résultats nous a montré que :

1°) Environ 10 % des malades ont fait des accidents d'intolérance d'importance variable. Toutes ces intolérances ont évolué favorablement après l'arrêt de la thérapeutique.

2°) Le nombre des succès est sensiblement le même chez les hommes et chez les femmes.

3°) Les succès sont observés avec prédilection chez les malades dont le diabète a été découvert après l'âge de 40 ans. Mais nous avons pu observer quelques succès chez des malades plus jeunes.

4°) La durée d'évolution du diabète n'intervient pas dans la répartition des succès, sauf chez les malades jeunes : les succès qui ont été observés chez les sujets jeunes l'ont été chez ceux dont le diabète était de découverte récente.

5°) Les succès sont en nombre plus important chez les diabétiques qui n'ont encore jamais été traités par l'insuline. Chez ceux déjà traités par l'insuline, il y a d'autant plus de succès que le traitement insulinique a été plus bref.

6°) C'est surtout chez les diabétiques obèses ou anciens obèses que nous observons la plus grande proportion des succès.

7°) Il semble que le régime alimentaire ait une influence capitale. Plus ce régime est pauvre en hydrates de carbone, plus les succès sont nombreux. Mais il n'est pas possible de restreindre la ration hydrocarbonée du régime chez tous les malades, au-delà d'une certaine limite, et le désir de respecter les besoins énergétiques de chaque individu a certainement contribué, dans quelques cas, à l'échec de la thérapeutique.

8°) La longue durée du traitement ne semble pas avoir entraîné d'incident fâcheux. Ce traitement, lorsqu'il n'a pas provoqué d'intolérance quelques jours après son institution, est très bien supporté. Chez trois diabétiques seulement, les sulfamides hypoglycémiantes ont vu leur action s'épuiser après quelques mois de traitement, mais ceci semble être le fait de l'évolution particulière et spontanée du diabète de ces malades.

Aucun cas de guérison, ou d'amélioration importante du diabète, n'a été observé.

II - Plusieurs théories ont été évoquées pour expliquer le mode d'action des sulfamides hypoglycémiantes.

Il semble qu'il faille surtout retenir leur action au niveau du foie, par inhibition de la libération hépatique du glucose.

L'analyse de l'action hypoglycémiante des substances semble indiquer que le mode d'action est différent de celui de l'insuline, et cela nous entraîne à rejeter, tout au moins en tant qu'action principale, une action par stimulation de la sécrétion d'insuline, ou par inhibition de l'insuline.

L'analyse de quelques observations qui nous ont semblé les plus caractéristiques pour expliquer l'action des sulfamides hypoglycémiantes nous permet de conclure à une action de sensibilisation du sujet à l'insuline, action qui pourrait s'expliquer par une diminution de la production hépatique du glucose.

VU

Le Doyen de la Faculté de
Médecine de Paris

Signé : Léon BINET

VU

Le Président de Thèse

Signé : Gilbert DREYFUS

VU

et permis d'imprimer

Le Recteur de
l'Académie de Paris

Signé : Jean SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- (1) Conference on Carbutamide : Canad. M.A.J. 74 ; 957, 1956 ; d'après Levine R. et Duncan G.G., Symposium on clinical and experimental effects of sulfonylureas in diabetes mellitus : Editorial Statement. Metab.5; 721,1956.
- (2) ABBOU R., AZERAD E. : Etude de l'action d'un sulfamide hypoglycémiant, le P-amino-benzène-sulfamido-2-tertio-butyl-5-thio-1-diazol-3-4 (2259 RP), sous perfusion intraveineuse de glucose. 3ème réunion scientifique de l'association des Diabétologues de langue française. Vals-les-Bains, 26 au 29 Septembre 1957. in Le Diabète N° 6, 1957, p. 287.
- (3) ASHMORE J., CAHILL G. F. Jr., EARLE A.S., ZOTTU S. : Studies on the disposition of blood glucose. A comparison of insulin and orinase. Diabetes 7 ; 1, 1958.
- (4) ASHMORE J., CAHILL G. F. Jr., HASTINGS A.B. : Inhibition of glucose-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas. Metab. 5 ; 775, 1956.
- (5) ASHMORE J., HASTINGS A.B., NESBETT F.B. : Proc. Nat. Acad. Sc. 40 ; 673, 1954.
- (6) AZERAD E. : Accidents de la sulfamidothérapie du diabète sucré humain. Journées médicales de France et de l'Union Française. Tours 12 au 16 Juin 1957. Livre des rapports, p. 147.
- (7) AZERAD E. : Réflexions sur le traitement du diabète par les sulfamides hypoglycémiants. Ann. End. 18 ; 309, 1957.
- (8) BASTENIE P.A., FRANCKSON J.R.M., DE MEUTTER R., CONARD V. : Mécanisme d'action du BZ 55 dans le diabète humain. Bull. Mem. Ste. Med. Hôp. Paris 1956, 26, 799.
- (9) BERTHET J., SUTHERLAND E.W., MAKMAN M.H. : Observations on the action of certain sulfonylurea derivatives. Metab. 5 ; 768, 1956.
- (10) BONDY P.K., JAMES D.F., FARRAR B.W. : Studies of the rôle of the liver in

- human carbohydrate metabolism by the venous catheter technique.
- I. Normal subjects under fasting conditions and following the injection of glucose. J. Clin. Inv. 28 ; 238, 1949.
- (11) CAHILL G.F., HASTINGS A.B., ASHMORE J. : Effects of substituted sulfonylureas on rat diaphragm and liver tissue. Diabetes 6 ; 26, 1957.
- (12) COLWELL A.R. Jr., COLWELL A.J., COLWELL A.R. Sr. : Intrapaneatic perfusion of the antidiabetic sulfonylureas. Metab. 5 ; 749, 1956.
- (13) CORI G.T., CORI C.F. : J. Biol. and Chem. 199 ; 661, 1952.
- (14) ELGEE N.J., WILLIAMS R.H., LEE N.D. : J. Clin. inv. 33 ; 1252, 1954.
- (15) FAJANS S.F., LOUIS L.H., SELTZER H.S., GITTLER R.D., HENNES A.R., WAGCHENBERG B.L., ACKERMAN I.P., CONN J.W. : Metabolic effects of arylsulfonylurea compounds in normal men and in diabetic subjects. Metab. 5 ; 820, 1956.
- (16) GOETZ F.G. : Respiratory quotient and nitrogen balance during tolbutamide administration. Ann. New York Acad. Sciences 71, 87, 1957.
- (17) GOETZ F.G., GILBERTSEN A.S., JOSEPHSON V. : Acute effects of orinase on peripheral glucose utilization. Metab. 5 ; 788, 1956.
- (18) GOLDSTEIN M.S., HENRY W.L., HUDDLESTEIN B., LEVINE R. : Action of insulin on transfer of sugars across cells barriers : common chemical configuration of substances responsive to action of the hormone. Am. J. Physiol. 173 ; 207, 1953.
- (19) HOLT C.V., FERNER H. : Zeitschrift f. Zellforschung 42, 305, 1955.
- (20) HOLT C.V., HOLT L.V., KRACHT J., KRONER B., KUHNAU J. : Carbutamide and plasma insulin activity. Sciences 125 ; 735, 1957.

- (21) HOLT C.V., HOLT L.V., KRONER B., KUHN AU J. : Archiv. exp. pathol. pharmacol. 224 ; 66 & 78, 1955.
- (22) HOLT C.V., HOLT L.V., KRONER B., KUHN AU J. : Naturwissenschaften 41 ; 166, 1956.
- (23) KUETHER C.A., CLARK M.R., SCOTT E.G., LEE H.M., PETTINGA C.W. : Lack of effect of carbutamide on activity of rat liver glucose-6-phosphatase. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93 ; 215, 1956.
- (24) LANGDON R.G., WEAKLEY D.R. : J. Biol. Chem. 214 ; 167, 1955.
- (25) LESTRADET H. : Action du D. 860 sur la glycémie dans la glycogénose hépatique. Précision sur le point d'action des sulfamides hypoglycémiants. Rev. Franç. d'Et. Cl. Biol. 3 ; 768, 1958.
- (26) LOUBATIERES A. : Les arylsulfonamides hypoglycémiants et antidiabétiques. I. Etude expérimentale de leur mécanisme d'action. Pr. Méd. 66 ; 1175, 1958.
- (27) LOUBATIERES A. : Les substances sulfamidées dans le traitement du diabète sucré. Pr. Méd. 63 ; 1701 & 1728, 1955.
- (28) MADISON L.L., UNGER R.H. : Comparison of the effects of insulin and orinase on peripheral glucose utilization in the dog. Metab. 7 ; 227, 1958.
- (29) MILLER M., CRAIG J.W. : The use of tolbutamide in the management of various types of diabetes mellitus and studies of possible mechanisms of action. Metab. 5 ; 868, 1956.
- (30) MIRSKY I.A. : Recent progress in hormone res. 7 ; 437, 1952.
- (31) MIRSKY I.A., BROH KAHN R. : Arch. Biochem. 20 ; I, 1949.
- (32) MIRSKY I.A., DIENGOTT D. : The hypoglycemic response to insulin in man after sulfonylurea by mouth. J.Cl.Endocr.and Metab. 17 ; 603, 1957.

- (33) MIRSKY I.A., PERUSITTI G., DIENGOTT D. : The inhibition of insulinase by hypoglycemic sulfonamides. Metab. 5 ; 156, 1956.
- (34) MOORHOUSE J.A., KARK R.M. : Physiologic actions of orinase and their relationship to the types of diabetes in man. Metab. 5 ; 847, 1956.
- (35) MOREAU R., DEUIL R., SARRAZIN A., DE TRAVERSE P.M., LENORMAND X. : Essai de classification thérapeutique du diabète. Le diabète sulfamido-sensible. Pr. Méd. 65 ; 987, 1957.
- (36) MORTIMORE G.E., DI RAIMONDO V.D., FORSHAM P. : Metabolic effects of orinase in diabetes including two cases complicated by other endocrinopathies. Metab. 5 ; 840, 1956.
- (37) PURNELL R., ARAI Y., PRATT E., HLADEK C.Jr., ELRICK H. : Some observation on the mode of action of orinase. Metab. 5 ; 778, 1956.
- (38) RENOLD A.E., WINEGRAD A.I., FROESCH E.R., THORN G.W. : Studies on the site of action of the sulfonylureas in man. Metab. 5 ; 757, 1956.
- (39) SEGAL S., FRAWLEY T.F., FOLEY J. : A comparison of the effects of tolbutamide and insulin on infused pentoses. A study in man. Diabetes 6 ; 422, 1957.
- (40) SEGAL S., WYNGARDEN J.B., FOLEY J. : Effect of insulin on blood levels in man. J. Clin. inv., d'après N° 39.
- (41) SOMOGYI M. : Studies of arterio venous differences in blood sugar. III. Effect of insulin administered intravenously in the post absorptive state. J. Biol. Chem. 179 ; 217, 1949.
- (42) SOSKIN S., ESSEX H.E., HERRICK J.F., MANN F.C. : The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. Am. J. Physiol. 124 ; 558, 1938.
- (43) TYBERGHEIN J.M., HALSEY Y.D., WILLIAMS R.H. : Action of butylsulfo-

nylureas on liver glycogenolysis. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92 ; 322, 1956.

- (44) WEAVER J.A., PROUT T.E., SCOTT G.W., ASPER S.P.Jr. : Role of insulin in acute hypoglycaemic action of tolbutamide. British Med. J. 5068 ; 425, 1958.
- (45) WEBER G., CANTERO A. : Science 120 ; 851, 1954.
- (46) WICK A.N., BRITTON B., GRABOWSKI R. : The action of a sulfonylurea hypoglycemic agent (orinase) in extra hepatic tissues. Metab. 5 ; 739, 1956.
- (47) WILLIAMS R.H., ELYCE N.J., LEE N.D., HOGNESS J.R., WONG T. : Trans. A. Am. Physicians 66 ; 137, 1953.
- (48) WILLIAMS R.H., MARTIN F.L. : Compounds inhibiting insulin degradation Diabetes 5 ; 451, 1956.
- (49) WILLIAMS R.H., TUCKER B.W. : Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. Metab. 5 ; 801, 1956.
- (50) WRENSHALL G.A., BEST C.H. : Canad. Med. Assoc. J. 74 ; 968, 1956.
- (51) ZIERLER K.L., ANDRES R. : J. Cl. Invest. 35 ; 991, 1956.

